

Aspects biochimiques de la Régénération

Par JEAN BRACHET, Bruxelles¹

1. Introduction

Les données dont on dispose à l'heure actuelle sur la biochimie de l'organisme en voie de régénération sont relativement peu nombreuses; elles n'en sont pas moins fort précieuses, car elles permettent d'établir de fructueuses comparaisons entre le métabolisme du régénérat et celui, beaucoup mieux connu, de l'embryon.

Sans parler des aspects morphologiques et physiologiques du problème de la régénération, qui seront traités dans un des prochains fascicules, nous nous limiterons à l'examen des faits essentiels acquis dans le domaine biochimique. Les questions principales auxquelles nous essaierons de fournir des réponses sont les suivantes:

1^o Que faut-il penser de la théorie de CHILD des gradients axiaux, et, plus particulièrement, des bases chimiques de cette théorie?

2^o Comment le métabolisme du régénérat se caractérise-t-il? Est-il intensifié, quelle est la nature des substances oxydées?

3^o Quelle influence les agents physiques ou chimiques, susceptibles d'altérer le métabolisme, exercent-ils sur la régénération?

4^o La croissance dont la régénération est le siège s'accompagne-t-elle d'une synthèse marquée de protéines et de nucléoprotéides?

Après avoir examiné les réponses qu'on peut fournir, dans l'état actuel de nos connaissances, à ces quatre questions fondamentales, nous esquisserons un rapide parallèle entre la biochimie de l'organisme en régénération et celle de l'œuf en voie de développement.

2. Les gradients axiaux de Child

L'analyse physiologique de la régénération reste dominée par la théorie des gradients axiaux de CHILD; sans discuter ici le fond de cette théorie, nous nous bornerons à l'examen de ses bases biochimiques. Rappelons toutefois que, selon CHILD, les organismes en voie de morphogénèse sont le siège de gradients d'ac-

tivité physiologique; ils se traduiraient surtout par des différences progressives dans l'intensité du métabolisme respiratoire. Ce dernier diminuerait petit à petit dans le sens céphalocaudal; toutefois, l'extrémité postérieure, qui constitue fréquemment une zone de croissance active, présenterait parfois, elle aussi, un métabolisme élevé: le gradient respiratoire aura donc tantôt la forme d'une droite décroissante, tantôt celle d'un U. CHILD admet qu'il peut se trouver à la base des gradients des différences progressives dans la composition chimique de l'organisme ou des altérations dans la configuration des protéines; mais de telles différences retentiraient nécessairement, selon CHILD, sur le métabolisme respiratoire: ce dernier présente l'avantage d'être mesurable quantitativement et c'est donc lui qui a été le plus étudié. Le problème qui se pose revient donc à savoir s'il existe des variations progressives (ou en U) dans l'intensité des oxydations le long de l'axe principal d'un organisme; insistons sur le fait que, selon CHILD, il s'agit uniquement de différences *quantitatives* du métabolisme.

CHILD et ses élèves ont consacré un nombre considérable de publications à la vérification de cette théorie; nous ne pouvons examiner que les principaux d'entre ces travaux et nous renverrons le lecteur qui désirerait plus de détails au livre récent (1941) et important de CHILD¹, où on trouvera une discussion fouillée du problème.

Il est cependant nécessaire de dire quelques mots des méthodes employées par CHILD et son école, car elles ont fait l'objet de nombreuses discussions: dans certains cas, il a été fait usage de la détermination directe de l'oxygène absorbé ou du CO₂ éliminé. Les techniques utilisées étaient respectivement la titration de l'oxygène dissous dans l'eau (méthode de WINKLER) et la mesure du pH de l'eau au moyen d'un indicateur. Ces méthodes sont moins classiques que les techniques manométriques employées par d'autres chercheurs et elles ont été critiquées à diverses reprises (SHEARER, PARKER, J. NEEDHAM); il semble, en effet, qu'elles soient plus sujettes à certaines causes d'erreurs, telles que la libération de mucus ou des liquides intérieurs de l'organisme, que les méthodes manométriques. Mais ces dernières, en raison de l'agitation

¹ Une grande partie de cet article est la reproduction d'un chapitre de notre livre « Embryologie chimique » (MASSON, Paris, et DESOER, Liège); nous tenons à remercier les éditeurs de l'ouvrage qui ont bien voulu marquer leur accord. On y trouvera une bibliographie étendue sur les modifications chimiques dont l'organisme en régénération est le siège.

¹ C. M. CHILD, Patterns and problems of development, Chicago Univ. Press (1941).

imprimée au manomètre, ont aussi leurs inconvénients: les fragments d'organismes risquent plus de s'altérer au cours de l'expérience et la motilité de ces fragments se voit accrue. Il serait certainement désirable qu'une étude comparative des différentes méthodes soit faite par un même chercheur travaillant sur un même matériel.

CHILD a fait remarquer avec raison que la respiration ne peut être mesurée que sur des fragments d'un organisme sectionné: les lésions que provoque ce sectionnement altèrent certainement les échanges gazeux et il est certain que c'est le métabolisme des différentes parties d'un organisme *intact* qui nous intéresse surtout. Il n'existe malheureusement pas de méthode directe pour les déterminer; CHILD a donc dû se rabattre sur une série de méthodes indirectes pour mettre en évidence des gradients d'oxydo-réduction dans l'organisme intact: il s'agit surtout de la réduction du permanganate ou de colorants vitaux et de l'oxydation du «Nadi» (mélange d' α -naphthol et de diméthylparaphénylènediamine dont l'oxydation donne du bleu d'indophénol) ou de leuco-dérivés de colorants vitaux. Ces techniques ont donné de jolis résultats dans les mains de CHILD et de ses élèves, mais leur interprétation est extrêmement délicate: de nombreuses causes d'erreurs (colorations secondaires au niveau de granules basophiles ou de gouttelettes lipidiques, réduction du colorant formé) peuvent fausser les résultats. On ne peut aucunement conclure que la région qui se colore en premier lieu par le Nadi ou celle qui réduit le plus vite le bleu de méthylène est celle qui est le siège des oxydations les plus intenses. Une autre technique, de valeur encore plus discutable, est celle de la «susceptibilité différentielle»: elle consiste à placer les organismes étudiés dans une série de substances toxiques et à rechercher si certains territoires se désintègrent plus vite que d'autres. Notons que les régions les plus sensibles ne sont pas affectées spécifiquement par les inhibiteurs du métabolisme (le cyanure par exemple), mais par les poisons les plus variés.

En somme, on voit que les techniques dont on dispose actuellement, restent peu satisfaisantes: les mesures du métabolisme respiratoire ne sont possibles que sur des fragments dont la respiration risque de se modifier; les autres méthodes indiquent bien l'existence de «différences», mais dont la nature exacte est matière à discussion.

Examinons maintenant quelques-uns des cas étudiés par l'école de CHILD et confrontons les résultats avec ceux obtenus par d'autres chercheurs; nous prendrons pour premier exemple les *gradients de réduction*: on les décèle en colorant vitalement par le bleu de méthylène ou le vert Janus l'organisme étudié et en le plaçant ensuite en anaérobiose. Cette méthode simple a été fort employée par CHILD, qui a constaté que la décoloration commence par l'extrémité anté-

rieure et se propage progressivement vers l'arrière; souvent l'extrémité caudale se caractérise par une seconde zone à pouvoir réducteur accru. La fig. 1, empruntée à un travail de CHILD et RULON, représente le phénomène chez le ver *Tubifex*: on y voit, de façon schématique, les deux gradients opposés.

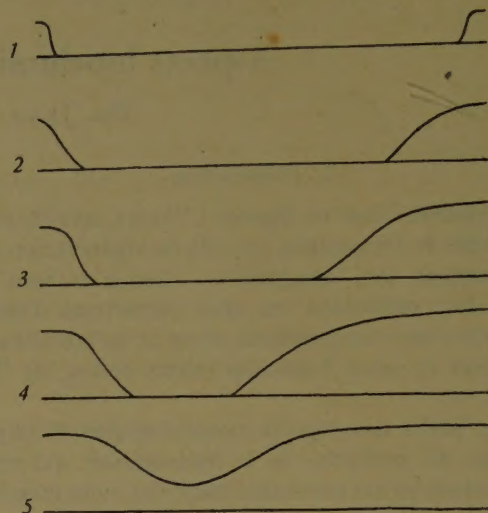


Fig. 1. Gradient de réduction chez *Tubifex*; la vitesse de décoloration est indiquée schématiquement (CHILD et RULON).

Mais les conclusions de CHILD n'ont pas été admises sans réserve: STRELIN n'a pu déceler de gradient de réduction chez un ver proche parent de *Tubifex*, *Limnodrilus*, parce que les différents organes se colorent inégalement; il a échoué aussi dans le cas de *Tubifex*, en raison de la toxicité excessive du bleu

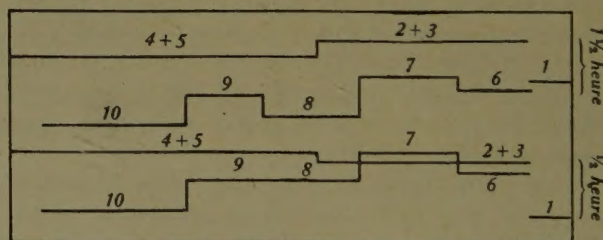


Fig. 2. Gradient de réduction chez la planaire; les chiffres de 1 à 10 correspondent à des segments de plus en plus postérieurs (BRØNDSTED).

de méthylène, qui cause une cytolysse rapide. BRØNDSTED a soigneusement étudié la planaire, un des matériaux favoris de l'école de CHILD: il conclut que les organes fixent des quantités trop variables de bleu de méthylène pour qu'une coloration homogène soit réalisable; on conçoit que les résultats deviennent dès lors d'une interprétation difficile; il semble bien exister un gradient (fig. 2), mais de nature complexe et sans rapport visible avec la fréquence de la régénération des têtes. BRØNDSTED croit que les différences de pouvoir réducteur qu'il a constatées n'ont rien de commun avec l'activité morphogénétique des divers

territoires; elles tiennent plutôt à des variations dans l'intensité métabolique de chaque organe pris individuellement.

Passons maintenant aux mesures directes du métabolisme respiratoire sur des fragments d'animaux.

Une élève de CHILD, HYMAN, a affirmé qu'on peut reconnaître un gradient de métabolisme respiratoire chez divers organismes, notamment les Hydroïdes, les Eponges et les planaires; mais la méthode généralement adoptée (dosage de l'oxygène dissous suivant WINKLER) a été, on l'a vu, l'objet de critiques. Les mesures manométriques de SHEARER n'ont pas montré d'écarts dans la consommation d'oxygène à différents niveaux d'embryons de poulet et de vers de terre sectionnés selon l'axe antéropostérieur; les mesures de l'élimination de CO_2 effectuées par PARKER, dans des conditions analogues chez des actinies, *Nereis*, et une planaire ont conduit aux mêmes conclusions. PARKER a d'ailleurs sévèrement critiqué la théorie et les expériences de CHILD: la susceptibilité différentielle tiendrait, selon lui, à la vitesse de pénétration inégale des substances toxiques; elle ne permet aucunement de mettre en évidence le caractère métabolique d'un gradient. PARKER est d'avis que, même si des différences métaboliques suivant un gradient se manifestent, elles ne peuvent être que la conséquence et non la cause de ce gradient. Les critiques que PARKER et SHEARER ont adressées à la théorie de CHILD, ont été également reprises par J. NEEDHAM dans son traité (Chemical Embryology, Cambridge Univ. Press, 1931).

WATANABE et CHILD ont entrepris, en 1933, de réfuter ces objections; ils ont étudié chez un ver polyclade, *Stylochus*, l'élimination de CO_2 (par la méthode colorimétrique de PARKER), la réaction de l'indophénoloxydase et la susceptibilité différentielle. Ils observent d'abord qu'il suffit de sectionner le ver pour que le métabolisme des fragments se modifie profondément: ce n'est qu'une heure après l'opération que les mesures doivent débiter sous peine d'aboutir à des résultats profondément aberrants. Dans de bonnes conditions expérimentales, si on mesure le métabolisme de fragments du ver deux à six heures après le sectionnement, on obtient régulièrement un gradient en U: les deux extrémités, antérieure et postérieure, dégagent plus de CO_2 que la partie moyenne (fig. 3). Les résultats de WATANABE et CHILD sont conformes à ceux qu'avait publiés, peu avant, HYMAN chez *Nereis*.

En outre, WATANABE et CHILD, travaillant sur *Stylochus*, trouvent, dans les larves comme chez les adultes, des gradients dans la répartition de l'indophénoloxydase et dans la susceptibilité différentielle. Ils maintiennent dès lors fermement le point de vue initial de CHILD et répondent, point par point, aux objections faites par SHEARER, PARKER et NEEDHAM. Nous ne pouvons entrer ici dans les détails de cette longue discussion qui ne force pas d'ailleurs la con-

viction; nous croyons que la question restera ouverte tant qu'une série d'obstacles fondamentaux n'aura pas été surmontée: les conséquences de l'opération sur le métabolisme, l'hémorragie qu'elle entraîne, la motilité inégale des fragments antérieur, moyen et postérieur constituent autant de causes d'erreurs sérieuses. On ne pourra décider de l'existence réelle de gradients métaboliques axiaux chez des organismes complexes que le jour où on possédera une technique permettant d'effectuer des mesures sur l'animal intact, placé dans des conditions physiologiques.

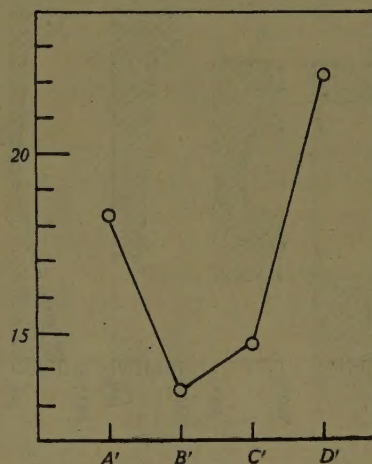


Fig. 3. Gradient de dégagement de CO_2 chez *Stylochus* (WATANABE et CHILD).

Il semble cependant *a priori* qu'on ait peu de chances de déceler un gradient métabolique chez des formes dont les divers segments ne contiennent pas les mêmes organes; certains de ceux-ci ont un métabolisme plus élevé qui doit fatalement influencer les mesures dans la partie de l'individu qui les renferme. C'est pourquoi il serait intéressant de savoir si des différences dans le taux des oxydations s'observent le long d'un même organe, commun à tout l'individu, tel que la peau ou le tube digestif: une tentative utile a été faite dans ce sens par MALUF qui a comparé la consommation d'oxygène de fragments courts, provenant de la paroi du corps, chez le ver de terre; il n'a pas observé de différences dignes d'être relevées, si ce n'est un métabolisme un peu plus bas à l'extrémité antérieure. Les conclusions de MALUF sont donc défavorables à la thèse de CHILD, qui n'est en somme défendue que par les travaux de CHILD lui-même et de ses élèves.

Il est donc très vraisemblable que, chez les vers, il n'y a de gradient métabolique que lorsque l'organisme étudié présente une hétérogénéité graduelle dans sa conformation; dans un ver, chaque organe a son métabolisme propre qui aura sa répercussion sur la respiration du segment où il se trouve logé: c'est d'ailleurs ce qu'a trouvé BRONSTED, pour le gradient de réduction chez la planaire. L'idée que chez un

organisme aussi complexe qu'un ver, il existe un gradient régulier, apparaît donc comme peu plausible; l'opinion de PARKER, qui voit dans le gradient métabolique un simple épiphénomène, nous semble beaucoup plus admissible que celle de CHILD.

La théorie du gradient métabolique a fait récemment l'objet d'une intéressante vérification de la part de V. BERTALANFFY: il a déterminé avec précision le gradient de croissance chez la planaire et a comparé ses résultats avec ceux de CHILD aux points de vue de la respiration, des oxydoréductions et de la

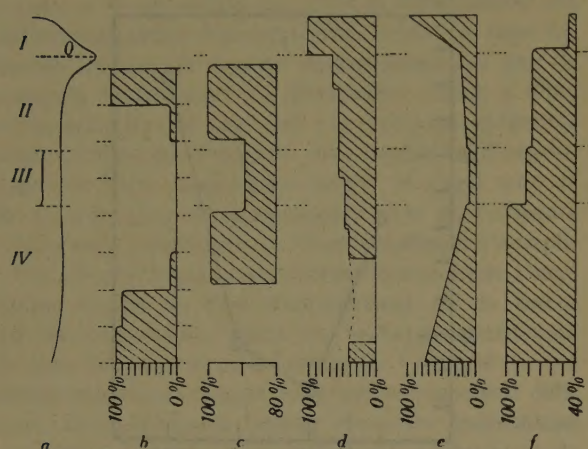


Fig. 4. Comparaison des divers gradients chez la planaire: *a* schéma des différentes régions chez l'animal; *b* gradient de la fréquence des têtes; *c* gradient de la consommation d'oxygène; *d* gradient de susceptibilité à H_2O ; *e* gradient de susceptibilité à l'alcool; *f* gradient de croissance (v. BERTALANFFY).

susceptibilité différentielle; comme le montre la figure 4, aucun de ces gradients ne se superpose exactement aux autres; il n'y a en tout cas aucune ressemblance entre les gradients de métabolisme et de croissance. Il faut en déduire que la planaire ne peut présenter un gradient axial unique et qu'il y coexiste sans doute un faisceau de gradients parallèles; il nous semble que cette conclusion rend bien compte des faits connus actuellement et qu'elle peut être acceptée par CHILD: WATANABE et CHILD admettent en effet (*Physiological Zoology*, 6, 575 [1933]) qu'il pourrait exister des gradients parallèles et que tous les agents toxiques qu'ils ont étudiés n'influencent pas nécessairement un seul et même gradient.

3. Métabolisme du régénérat

Jusqu'à présent, nous ne nous sommes occupés que du métabolisme régional dans l'organisme intact; que sait-on des changements chimiques dont le régénérat est le siège?

Les données dont on dispose, en ce qui concerne la respiration et la glycolyse, sont malheureusement peu nombreuses: OKUNEFF (1933) a dosé la teneur en acide lactique d'un bourgeon de membre chez l'axo-

lotl, deux à quinze jours après l'amputation; il observe une élévation sensible de la glycolyse, puisque la concentration en acide lactique passe de 18 à 39 mg %. Il en résulte d'ailleurs un abaissement du pH dans le blastème, qui descend de 6,95 à 6,71. Des résultats comparables ont été publiés peu après par VLADIMIROVA. Plus récemment, S. WOLSKY a comparé la consommation d'oxygène du blastème de régénération de la queue à celle de cet organe à l'état normal; travaillant sur l'axolotl, il a relevé les chiffres suivants:

Extrémité de la queue normale:

18,3 mm³ d'oxygène / 100 mg de poids frais,

Milieu de la queue normale:

11,1 mm³ d'oxygène / 100 mg de poids frais,

Régénérat:

32,0 mm³ d'oxygène / 100 mg de poids frais.

Les variations observées ont une signification réelle, ainsi que l'a prouvé l'analyse statistique; l'auteur hongrois tend à rapprocher l'élévation du métabolisme dans le blastème de sa teneur accrue en eau (82% au lieu de 75% pour la queue normale). On doit aussi à AJSUPIET des mesures de la consommation d'oxygène chez l'hydre après section: la respiration s'abaîsserait pendant la phase de croissance du blastème et dépasserait ensuite la normale au moment où la différenciation s'installe. Il semble bien d'ailleurs que les changements du métabolisme ne se limitent pas au blastème et que la régénération retentisse sur les oxydations de l'organisme entier. Cette constatation ne doit pas nous surprendre, puisque la totalité de l'organisme en régénération est souvent le siège de modifications morphologiques profondes (morphallaxis).

4. Effet des agents extérieurs sur la régénération

On a étudié l'action de nombreux agents chimiques et physiques sur la régénération; nous nous limiterons aux cas les plus importants, parmi lesquels nous citerons en premier lieu le rôle de l'oxygène dans la régénération des Hydroïdes; les expériences déjà anciennes de MORGAN, montrant la nécessité de l'oxygène dans la régénération chez ces organismes, ont été reprises sur une base quantitative par BARTH: il a précisé que la régénération s'arrête lorsque la tension partielle d' O_2 s'abaisse à 0,3%; à ce moment, la respiration de l'organisme est réduite à 29% de la normale. Une élévation de la teneur en oxygène du milieu favorise au contraire la régénération: la partie manquante se reforme plus vite et acquiert de plus grandes dimensions, tandis que la consommation d'oxygène s'accroît (BARTH 1940, 1944; SPIEGELMAN et GOLDIN). L'abaissement de la tension partielle d'oxygène provoque une diminution des dimensions du régénérat, même lorsqu'on opère sur des stades tardifs de la régénération.

De curieuses expériences dues à J.-A. MILLER font ressortir encore le rôle important de l'oxygène lors de la régénération: il a placé des tiges de l'hydroïde *Tubularia* dans une chambre spéciale divisée en deux compartiments; la tension d'oxygène de chaque côté de la cloison pouvait être modifiée à volonté. En plongeant l'extrémité proximale dans de l'eau de mer bien aérée et la partie distale dans une eau pauvre en oxygène, MILLER a observé un *renversement de la polarité*; cet effet s'obtient également au moyen d'un gradient thermique. MILLER en conclut que tout changement du métabolisme respiratoire affecte la régénération de l'hydranthe: on sait, en effet, que la consommation d'oxygène des tiges de *Tubularia* présente un gradient décroissant dans le sens disto-proximal (HYMAN, LUND, BARTH); si on renverse ce gradient, en faisant varier la température ou la tension d'oxygène aux deux extrémités de la tige, on obtient un renversement de la morphogénèse. Il y a donc un parallélisme étroit entre la consommation d'oxygène et l'aptitude à la régénération aux divers points de la tige: une telle constatation apporte évidemment un argument de poids à la théorie de CHILD. Notons encore que, selon DEOTTO, la régénération de la partie manquante chez les Hydroïdes est accélérée par des substances élevant en général les oxydations, telles la pyocyanine et la thionine. Ce résultat est en parfaite harmonie avec ceux d'autres auteurs; le cyanure, qui inhibe la respiration, ralentit la régénération chez la planaire (BASSINA, FINKELSTEIN et KOVARSKAJA, RULON); inversement, le dinitrophénol (FINKELSTEIN et KOVARSKAJA) et le bleu de méthylène (RULON) élèvent les oxydations et accélèrent la régénération.

Toutes ces expériences forment un ensemble cohérent et il est désormais hors de doute que le maintien de la respiration à un taux suffisant est un facteur important lors de la régénération. Il serait cependant prématuré de penser que les oxydations constituent le seul facteur responsable de la morphogénèse après sectionnement. Des expériences récentes de GOLDIN et de GOLDIN et BARTH prouvent en effet que l'oxygène n'est pas une «substance formative» spécifique de l'hydranthe, mais simplement l'une des conditions nécessaires à la régénération. Des modifications du pH par exemple pourront influencer aussi la polarité; une acidification du milieu (pH 6,8 au lieu de 8) par exemple, suffit à bloquer la régénération; mais cette acidification provoque une chute de la consommation d'oxygène (SPIEGELMAN et GOLDIN), parallèle à l'inhibition de la régénération. L'acidité paralyse, de manière non spécifique, les systèmes d'oxydation avec, comme corollaire, un arrêt de la régénération.

Signalons enfin que MOOG et SPIEGELMAN ont étudié récemment l'influence d'une série de poisons du métabolisme sur la consommation d'oxygène et la régénération chez *Tubularia*: il s'agissait du cyanure

et de l'azoture de Na (N_3Na) qui touchent surtout la cytochromoxydase et de narcotiques (uréthanes) qui affectent davantage les déshydrases. Tous ces agents arrêtent ou ralentissent la régénération, mais il n'existe pas de rapport direct entre cet effet et l'inhibition des oxydations: c'est ainsi que N_3Na et les uréthanes inhibent déjà la régénération à des doses où ils n'ont qu'un effet léger sur la respiration. Il faut en conclure que la régénération n'exige qu'une partie minime de l'énergie fournie par les oxydations et que certains systèmes respiratoires, sensibles à N_3Na et aux narcotiques, sont particulièrement importants.

Parmi les auteurs qui ont cherché à influencer la régénération par l'addition de diverses substances, mentionnons particulièrement BRØNDSTED qui eut l'heureuse idée d'éprouver le chlorure de lithium: on sait en effet que l'ion Li^+ exerce des effets profonds sur la morphogénèse chez l'oursin et les Amphibiens. Chez la planaire, $LiCl$ est sans action aucune sur la fréquence avec laquelle des têtes régénèrent, mais on observe un pourcentage plus fort de têtes pourvues d'yeux supplémentaires. Le lithium est d'ailleurs toxique pour les planaires, dont il abaisse sans doute la respiration; s'il en est réellement ainsi, il faudrait penser que le gradient de «fréquence des têtes» ne peut être un gradient d'oxydation. Cette déduction est conforme aux conclusions de V. BERTALANFFY.

D'autres chercheurs ont examiné si la régénération est influencée par des substances affectant la division cellulaire, en particulier les corps cancérogènes et les thiols. Les résultats sont d'ailleurs extrêmement discordants: alors que les hydrocarbures cancérogènes accéléreraient la régénération chez les planaires d'après OWEN, WEISS et PRINCE, c'est l'opposé qui serait vrai selon TOKIN: ces substances sont en effet inhibitrices tant chez la planaire que dans les bourgeons de membres chez l'axolotl. On sait d'ailleurs que les corps cancérogènes peuvent inhiber la croissance des cellules normales et cancéreuses (HADDOW), alors que des substances voisines chimiquement, mais non cancérogènes, sont inactives. En ce qui concerne les corps sulfhydrilés, F.-S. et D.-W. HAMMETT ont noté une accélération dans le cas de la pince du crabe; OWEN, WEISS et PRINCE, ainsi que COLDWATER ont également obtenu des effets favorables chez la planaire. Au contraire, MORGULIS et GREEN n'ont eu que des échecs dans la régénération d'un polychète, *Podarke*, en ajoutant du thiocrésol, du thiophénol, de l'acide thioglycolique ou de la cystéine. Ce désaccord tient peut-être en partie au fait que les mitoses participent de façon très variable à la régénération.

L'hypothèse d'une intervention des groupes $-SH$ lors de la régénération et de la croissance chez les Hydroïdes se voit cependant appuyée par des observations cytochimiques, effectuées à l'aide de la réaction au nitroprussiate: CHAPMAN a constaté que, chez

Obelia, la réaction est exceptionnellement intense dans les territoires où la croissance est la plus active (fig. 5); le fait fut confirmé par HAMMETT et CHAPMAN qui notèrent en outre une accumulation de tyrosine aux points où la tendance à la différenciation est spécialement marquée; le tryptophane et les polypeptides ne présentent au contraire pas de localisation élective. L'existence de gradients dans la répartition des groupes -SH chez l'hydroïde *Corymorpha* avait d'ailleurs déjà été rapportée par CHILD et HYMAN en 1926; des observations similaires ont été faites

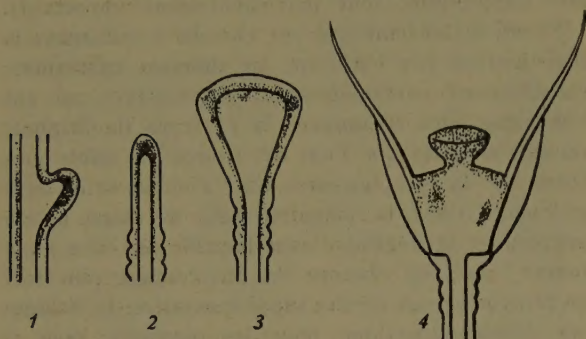


Fig. 5. Localisation des groupes -SH chez l'hydroïde *Obelia* (CHAPMAN).

sur le ver de terre par PERKINS, qui a déterminé quantitativement la teneur en glutathion de divers fragments.

HAMMETT et ses collaborateurs ont consacré une longue suite de travaux à l'action de dérivés des acides nucléiques et de certains acides aminés sur la croissance et la régénération chez *Obelia*; les résultats sont trop complexes pour être analysés ici; retenons que la xanthine tend à mettre en marche la croissance, tandis que la prolifération est accélérée par l'hypoxanthine, la xanthine et l'hydroxyproline; l'adénine, la xanthine et l'allantoïne stimulent l'organisation, alors que la cytosine, l'hydroxyproline et l'acide aspartique favorisent la différenciation.

Le rôle favorable de certains acides aminés ressort aussi des recherches de LECAMP; étudiant les effets de divers acides aminés, pris isolément ou en mélange. LECAMP est amené à attribuer une importance particulière à l'arginine et à l'histidine; ces deux aminoacides basiques, associés à la cystéine et au tryptophane, constituent un milieu très propice à la régénération chez la planaire et le triton; l'arginine favorise aussi la régénération des épithéliums, selon TARANTINO et PASQUINELLI. Ces observations peuvent être rapprochées des idées de EDLBACHER, qui attribue une place importante à l'arginine et à l'histidine dans la croissance des tumeurs et des embryons; on peut les mettre aussi en parallèle avec les résultats de CASPERSON et THORELL démontrant que la teneur des cellules en acides aminés basiques diminue quand la croissance se ralentit chez le poulet. On doit enfin se demander si l'arginine et l'histidine ne serviraient pas à

la synthèse des purines des acides nucléiques, conformément à une hypothèse souvent avancée, mais jamais démontrée de façon formelle.

5. Métabolisme des protéines et des nucléoprotéides

Ceci nous amène à examiner sommairement ce que l'on sait du métabolisme des protéines dans le blastème de régénération: ce problème a retenu l'attention d'OKUNEFF et OREKHOWITCH, à qui on doit quelques travaux intéressants; ils ont surtout étudié les protéases du bourgeon de membre chez l'axolotl et leurs activateurs naturels tels que le glutathion réduit et l'acide ascorbique.

OKUNEFF a montré, dès 1932, que le rH_2 du membre amputé s'abaisse: l'opération fait fléchir le rH_2 de 22 à 20, chiffre auquel il se maintient pendant longtemps; le retour à la valeur normale ne s'opère que quand la régénération est presque complète; l'auteur russe attribue cette diminution du potentiel d'oxydoréduction à une élévation de la teneur en glutathion réduit.

Cette interprétation a été confirmée par les dosages d'OREKHOWITCH (1934): le taux de glutathion réduit passe de 19,6 mg % dans la queue normale à 46 mg % dans le blastème de 5 à 11 jours; le retour à l'état normal se produit ensuite¹. Il semble bien que la teneur en glutathion des tissus avoisinant le blastème s'accroisse aussi et qu'ils soient également le siège d'une protéolyse active. OREKHOWITCH et BROMLEY et OREKHOWITCH (1937) n'ont pas tardé à en apporter la preuve: l'activité de la cathepsine s'élève dans le régénérat et les territoires voisins, sans se modifier dans le restant de l'animal; la teneur en dipeptidase s'élève aussi très fortement et arrive à excéder la normale de 216 %. Enfin, OREKHOWITCH et SOKOLOVA ont vu que les protéines du blastème se laissent plus aisément digérer par la cathepsine que celles de l'animal intact.

Plus récemment, les auteurs russes ont apporté de nouveaux arguments en faveur de leur conception: c'est ainsi que SOKOLOVA a montré qu'il existe un rapport direct entre la teneur en cathepsine de divers tissus adultes et leur pouvoir de régénération, tandis que STRIGANOVA a établi que les bourgeons de membres chez l'axolotl utilisent les produits du catabolisme protéique pour leur régénération.

Ces observations ont été confirmées par RYVKINA: la protéolyse est basse, quand le blastème se constitue et elle s'élève fortement au moment où l'organogénèse y débute; elle revient à la normale lors de la croissance du régénérat. La teneur en glutathion total demeure constante pendant la régénération, mais la proportion de la forme réduite est considérable au début de la régénération et pendant la période d'or-

¹ Il importe cependant de signaler que MALUF a observé au contraire une diminution de la teneur en glutathion du blastème de régénération de la queue.

ganogénèse; elle descend pendant la troisième phase (croissance). C'est aussi au cours des deux premières étapes de la régénération qu'on trouve la plus haute teneur en N aminé et en acide ascorbique. En somme, il se produit une synthèse de cathepsine lors de l'organogénèse du blastème, tandis que cet enzyme est fortement activé, dès que le régénérat se constitue.

Ces travaux établissent clairement que la métabolisme des protéines s'altère profondément lors de la régénération et qu'il atteint son apogée au moment où se produit l'organogénèse du blastème.

Nous savons que les *ribonucléoprotéides* interviennent dans la synthèse des protéines et qu'ils jouent, selon toute apparence, un rôle d'avant-plan dans la morphogénèse chez les amphibiens: en est-il de même dans la régénération? Cette question a fait l'objet d'une étude complète de H. CLÉMENT et a été touchée incidemment par P. BRIEN et par KEDROWSKI: on sait depuis longtemps que des cellules « pluripotentes », peu différenciées et qui constitueraient une réserve lors d'une régénération ou de la reproduction asexuée, se distinguent par une forte basophilie: les cellules « intersticielles » de l'hydre appartiennent à cette catégorie et leur affinité pour les colorants basiques tient à la présence d'acide ribonucléique (KEDROWSKI). On a signalé un accroissement de la basophilie pendant la régénération chez les Oligochètes (WEITZMANN) et les Amphibiens (IDEROZAS); il s'agit en fait d'une synthèse de ribonucléoprotéides, d'après KEDROWSKI; P. BRIEN, au cours de ses recherches étendues sur l'origine des cellules sexuelles et blastogénétiques chez les Hydroides, a particulièrement insisté sur les caractères morphologiques constants des cellules reproductrices sexuées ou asexuées: cytoplasme basophile, nucléole volumineux et très colorable par les colorants basiques. Ces modifications se manifestent, lorsque ces cellules se libèrent de l'organisme et commencent à croître; la basophilie cytoplasmique et nucléolaire régresse au moment où la gamétogénèse ou la croissance du bourgeon débute. L'emploi de la ribonucléase a permis à BRIEN de préciser que l'affinité pour les colorants basiques est bien exclusivement due à de l'acide ribonucléique.

Quant à H. CLÉMENT, elle a étudié la répartition des ribonucléoprotéides pendant la régénération chez la planaire, le têtard de grenouille, le triton et la cicatrisation de la peau chez la souris. On retrouve les mêmes faits partout, mais les images sont particulièrement démonstratives chez la planaire: l'organisme normal ne présente pas de gradient dans la répartition de l'acide ribonucléique, ainsi que nous l'avait déjà démontré des dosages de pentoses; les divers organes ont une richesse très variable en cet acide: la peau et les muscles n'en contiennent que fort peu, alors que le tube digestif en est abondamment pourvu; le mésoderme a une teneur modérée en acide ribonucléique; celui-ci s'accumule surtout dans

les lécihtocytes destinés à synthétiser le vitellus. Lorsqu'on sectionne la tête de l'animal, le blastème se reconnaît aussitôt à sa teneur plus élevée en acide ribonucléique; les cellules de la peau en voie de régénération se distinguent aussi par une plus forte basophilie sensible à la ribonucléase. Il est malaisé de décider si le blastème se forme par migration de cellules déjà riches en acide ribonucléique ou si ce dernier se synthétise sur place; H. CLÉMENT se rallie à cette seconde éventualité, de façon catégorique en ce qui concerne l'épiderme. Notons encore que la teneur en acide thymonucléique des noyaux paraît quelque peu en hausse dans le blastème, à en juger par l'intensité de la réaction de FEULGEN.

Enfin, H. CLÉMENT a suivi cytochimiquement la répartition du glycogène pendant la régénération chez la planaire: elle n'a pas constaté d'augmentation dans le blastème, contrairement à l'opinion courante qui veut que le glycogène abonde partout où il y a croissance. CASTRO RODRIGUEZ et N. POURBAIX notamment avaient signalé la grande richesse en glycogène des cellules qui donnent naissance aux bourgeons dans la reproduction asexuée chez les Eponges et les Tuniciers. Les résultats de H. CLÉMENT concordent en tous cas avec ceux que PRETO PARVIS a fait récemment connaître: pour l'auteur italien, il n'y a aucune corrélation entre la teneur en glycogène d'une cellule et son aptitude à la prolifération; le glycogène ne disparaît pas pendant la mitose, à l'inverse de ce qu'on croit communément.

Ajoutons encore que des résultats semblables à ceux obtenus par H. CLÉMENT ont été rapportés par ROSKIN et KHARLOVA dans le cas des membres d'axolotl en voie de régénération; les cellules des tissus musculaire et cartilagineux du régénérat se distinguent par leur grande richesse en acide ribonucléique; celui-ci tend à disparaître lors de la différenciation ultérieure du régénérat.

6. Conclusions

Une comparaison approfondie de la biochimie du régénérat avec celle de l'embryon nous entraînerait trop loin et nous nous bornerons donc, en guise de conclusion, à esquisser un rapide parallèle entre les deux.

On observe, dans le régénérat comme dans l'embryon, un métabolisme intense des glucides; la consommation d'oxygène s'élève en général fortement au moment où la régénération débute: il en va de même chez l'œuf de grenouille ou celui de la sauterelle. Le mécanisme intime des oxydations demeure inconnu, mais dans les deux cas il s'agit d'une respiration sensible au cyanure, donc probablement catalysée par des hémimes. Il semble toutefois que dans le régénérat, comme dans la gastrula, une faible partie seulement de l'énergie fournie par les oxydations soit utilisée pour assurer la morphogénèse.

La question des gradients de métabolisme est plus délicate à trancher: si le cas de *Tubularia* est, somme toute, favorable à la théorie de CHILD, la démonstration de l'existence de gradients métaboliques chez les autres espèces aptes à la régénération demeure imparfaite. Il en va de même chez l'embryon: des variations graduelles de la consommation d'oxygène dans les différents territoires de la gastrula existent certainement chez les Batraciens, mais elles sont dues au fait que la répartition du cytoplasme et du vitellus se fait, grosso modo, en gradients: le vitellus est, en effet, inerte au point de vue des échanges respiratoires. Notons d'ailleurs que ces gradients de métabolisme, chez la gastrula de Batraciens, ne sont pas de nature purement quantitative, comme le veut la théorie de CHILD: la moitié dorsale de la gastrula se distingue de la partie ventrale par l'apparition beaucoup plus précoce d'un métabolisme à prépondérance glucidique, comme l'ont montré NEEDHAM et ses collaborateurs et nous-même. Dans les œufs pauvres en vitellus (oursin) et dans le blastoderme isolé de l'œuf de poule, on n'a pu déceler de gradients dans l'intensité de la consommation d'oxygène.

Un métabolisme protéique intense, accompagné d'une accumulation d'acide ribonucléique, caractérise la morphogénèse du régénérat et celle de l'embryon. La richesse en ribonucléoprotéides se comprend aisément, du fait que ces substances jouent, selon toute apparence, un rôle important dans la synthèse des protéines (J. BRACHET, CASPERSSON). On conçoit sans peine que l'organogénèse et la différenciation soient la conséquence de l'élaboration de protéines spécifiques, premier stade de la chimiodifférenciation; on s'explique bien aussi que lorsque les protéines se sont synthétisées et que la différenciation est réalisée, la teneur en ribonucléoprotéides diminue. Le comportement de ces substances au cours de la régénération et du développement embryonnaire est donc parfaitement logique.

Il est à noter, à ce propos, qu'on ne peut déceler de gradient dans la répartition des ribonucléoprotéides dans la planaire intacte; une telle constatation est défavorable à la thèse de CHILD et il semble donc qu'il n'existe pas de gradient continu dans la synthèse des protéines le long d'un organisme aussi complexe qu'une planaire.

Il ne faut pas oublier que le phénomène même de la régénération entraîne des changements chimiques dans la région sectionnée: il se forme un blastème riche en ribonucléoprotéides et à respiration élevée. Ces deux propriétés du blastème sont probablement étroitement liées, car on sait maintenant que l'acide ribonucléique et certains enzymes respiratoires importants sont fixés sur de mêmes granules (STERN, BRACHET et JEENER, CHANTRENNE). Il existe d'ailleurs un parallélisme parfait entre la teneur en ribonucléoprotéides et la consommation d'oxygène des diverses régions de la gastrula de Batraciens, comme nous l'avons montré. Il se produit donc, lors de la régénération, une synthèse ou une accumulation de granules ribonucléoprotéiques à métabolisme intense; cette synthèse a lieu dans le blastème et est une conséquence de la section. On peut se demander dès lors si la théorie de CHILD n'est pas trop «préformationniste» et s'il ne faut pas tenir compte plus largement de «facteurs épigénétiques» déclenchés par l'opération. Il serait intéressant, afin d'éprouver une telle hypothèse, d'étudier la teneur en acide ribonucléique et le métabolisme de blastèmes de régénération provoqués à différents niveaux d'un organisme.

Summary

A survey of the biochemistry of regenerating animals has been made: after a critical discussion of CHILD's metabolic gradients theory, the relative importance of respiration rate, carbohydrates, proteins and nucleic acids metabolism are stressed. The similarities between biochemical processes in the embryo and the regenerating organism are pointed out.

Die biologische Bedeutung der Vitamine

Von M. GUGGENHEIM, Basel¹

Geleitet von der durch LAVOISIER erbrachten Aufklärung der Verbrennungs- und Atmungsvorgänge, hat die im 19. Jahrhundert mächtig aufblühende chemische und biochemische Forschung auch in die stofflichen und energetischen Bedürfnisse der Pflanzen- und Tierwelt tieferen Einblick gewonnen. Sie gelangte dabei zu der Erkenntnis, daß die grünen Pflanzen ihre Körpersubstanz aus der Kohlensäure der Luft mit Hilfe

¹ Wissenschaftliche Abteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel.

der Sonnenenergie und der aus dem Boden oder dem Wasser aufgesogenen anorganischen Nährstoffe (Wasser, Mineralsalze, Ammoniak oder Nitrate) aufzubauen vermögen, während Menschen und Tiere für ihre Entwicklung und Erhaltung außer den anorganischen Nährstoffen auch organische benötigen, die sie mit der pflanzlichen und tierischen Nahrung einnehmen. Von diesen ihrer chemischen Natur nach recht mannigfaltigen *organischen Nährstoffen* galten seit LIEBIGS grundlegenden Forschungen die Kohlehydrate, Fette

und Proteine als lebenswichtig und ausreichend, um zusammen mit den Mineralsalzen den physiologischen Anforderungen von Menschen und Tieren zu genügen. Alle übrigen für den Aufbau der Gewebe, die spezifischen Organfunktionen und energetischen Leistungen erforderlichen Substanzen sollten daraus im Organismus durch biochemische Umwandlungen entstehen. Diese Annahme war unzutreffend. Sie ließ die *Vitamine* außer acht, das heißt vereinzelte organische Substanzen, die zwar mengenmäßig wenig ins Gewicht fallen, denen aber doch für die Ernährung und die mit ihr zwangsläufig verknüpften intrazellulären Stoffwechselvorgänge und Gewebs- und Organfunktionen eine vitale Bedeutung zukommt.

Die Vitamine als Nährstoffe

Schon 1880 hatte BUNGE mit LUNIN¹ und später mit SOCIN² darauf hingewiesen, daß Ratten und Hunde, welche ausreichende Mengen Kohlehydrate, Fette, Eiweiß und Mineralsalze erhielten, krank wurden und zugrunde gingen. Die Tiere blieben jedoch am Leben, wenn diese Nahrung durch geringe Mengen unbekannter Zusatzstoffe aus Eiern und Milch ergänzt wurde. Zu ähnlichen tierexperimentellen Ergebnissen gelangten auch andere Forscher^{3,4}.

Gegenüber der herrschenden Auffassung kamen aber diese unbekannten Nährstoffe erst im Anschluß an die systematische Erforschung der *Beriberi* und ihrer Ursachen zur Geltung. Die Untersuchungen EIJKMANS⁵ führten zur Erkenntnis, daß diese Krankheit, deren Auftreten hauptsächlich in Ostasien beobachtet wurde, nicht auf einer ungenügenden Zufuhr von Kohlehydraten, Eiweiß oder Fetten beruht, sondern auf dem Fehlen eines unbekannten organischen Nährstoffs in der einseitigen, vorzugsweise aus geschältem Reis bestehenden Nahrung. Es lag nahe, auch andere längst bekannte spezifische Mangelkrankheiten des Menschen, wie *Scorbut*, *Pellagra* und *Rachitis*, ebenfalls auf einseitige Ernährung und auf die Abwesenheit unbekannter organischer Nährstoffe zurückzuführen.

Auf die Unentbehrlichkeit solcher unbekannter organischer Nährstoffe wies besonders nachdrücklich HOPKINS⁶ 1906 mit folgenden Worten hin:

«No animal can live upon a mixture of pure protein, fat and carbohydrate, and even when the necessary inorganic material is carefully supplied, the animal still cannot flourish. The animal body is adjusted to live either upon plant tissues or other animals, and these contain countless substances other than the proteins, carbohydrates and fats.»

¹ N. LUNIN, Z. physiol. Chem. 5, 31 (1881).

² C. A. SOCIN, Z. physiol. Chem. 15, 101 (1891).

³ FALTA und NOEGGERATH, Hofmeisters Beitr. chem. Physiol. und Path. 7, 315 (1905).

⁴ KNAPP, Z. exp. Path. u. Ther. 5, 147 (1908).

⁵ EIJKMAN, Geneesk. Tsch. Ned. Ind. 30, 295 (1890); Virchows Arch. 148, 523 (1897).

⁶ HOPKINS, Analyst 31, 385 (1906).

HOPKINS bezeichnete diese unbekannten organischen Nährstoffe als «*accessory food factors*», doch fand er von FUNK¹ 1911 eingeführte Name «*Vitamine*» allgemeine Verwendung, obschon er in chemischer Hinsicht unzutreffend ist, da von sämtlichen allgemein anerkannten Vitaminen (vgl. nachstehende Übersicht) nur dem Vitamin B₁ (Aneurin, Thiamin) und dem Vitamin B₆ (Pyridoxin, Adermin) die Eigenschaften eines Amins zukommen.

Wasserlösliche Vitamine:

Vitamin B₁ (Aneurin, Thiamin)
 Vitamin B₂ (Lactoflavin, Riboflavin)
 Vitamin B₆ (Pyridoxin, Adermin)
 Vitamin C (Ascorbinsäure)
 Vitamin H (Biotin)
 Nicotylamid bzw. Nicotinsäure (Niacin)
 Pantothensäure
 Folsäure (folic acid)

Fettlösliche Vitamine:

Vitamin A (Xerophthol)
 Vitamin D (Calciferol)
 Vitamin E (Tocopherol)
 Vitamin K (Phyllochinon)

Zu den fettlöslichen Vitaminen werden bisweilen auch mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Linolsäure und Linolensäure) gezählt und als *Vitamin F* bezeichnet. Linolsäure und Linolensäure sind reichlich vorhandene Bausteine pflanzlicher und tierischer Fette. Da aber zu den Vitaminen nur solche lebenswichtigen organischen Nährstoffe des Tieres gehören, welche in geringer Menge neben den energieliefernden und strukturbildenden Kohlehydraten, Fetten und Proteinen vorkommen, können Linolsäure und Linolensäure nicht zu den Vitaminen gerechnet werden (vgl. Seite 54). Unentschieden ist die Vitaminnatur des *Inosits* und gewisser Flavonoglykoside (Citrin), welche die Bezeichnung *Vitamin P* erhalten haben.

Die Vitamine wurden aus pflanzlichen und tierischen Nahrungsstoffen, vorzugsweise aus Hefe, Leberextrakten, Getreidekeimen und Kleie in reinem Zustande isoliert und nach Aufklärung ihrer chemischen Konstitution auch synthetisch dargestellt. Es handelt sich um niedrigmolekulare, wasser- oder fettlösliche Verbindungen von chemisch recht verschiedenartiger Konstitution. Bei allen Vitaminen gibt sich die lebenswichtige Bedeutung für Tiere und Menschen dadurch zu erkennen, daß Gewichtsverluste und mehr oder weniger spezifische Krankheitssymptome auftreten, wenn sie in der verfütterten Nahrung fehlen, und daß diese schließlich zum Tode führenden Mangelerscheinungen ausbleiben oder beseitigt werden, wenn sie der vitaminfreien Nahrung zugesetzt werden.

Obschon sich die einzelnen Vitamine im gesamten Organismus betätigen, gibt es gewisse Gewebe und Organe, welche in erster Linie von dem Fehlen eines bestimmten Vitamins betroffen werden und mit Mangelerscheinungen reagieren, die für das betreffende Vitamin bis zu einem gewissen Grade kennzeichnend

¹ C. FUNK, J. State Med. 20, 341 (1912).

sind. Der Vitamin-A-Mangel äußert sich häufig in einer Vertrocknung und Mißbildung der Hornhaut und Bindehaut des Auges (*Xerophthalmie*) und in der Nachtblindheit (*Hemeralopie*), die ungenügende Versorgung mit Vitamin B₁ in den Nervenschädigungen der Beriberikrankheit (*Polyneuritis*), der Mangel an Nicotinsäureamid in den Haut- und Schleimhautveränderungen der Pellagra, der Vitamin-C-Mangel in Schleimhautblutungen und Zahn- und Knochenveränderungen des Skorbuts, der Mangel an Vitamin D in Entkalkung der Knochen (*Rachitis*), die Abwesenheit von Vitamin E in einer Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit, in Frühgeburten (Abort) und in neuromuskulären Schädigungen, das Fehlen von Vitamin K in einer Verzögerung der Blutgerinnung, das Fehlen der Pantothenensäure in einem Grauwerden der Haare (*Achromotrichie*) oder in Haarschwund (*Alopecie*). Da aber die erwähnten Merkmale nicht immer eindeutig sind und auch weitgehend von der Tierspezies abhängen, und da das Fehlen der betreffenden Vitamine auch noch andere, weniger augenfällige, aber oft noch tiefergreifende Schädigungen herbeiführt, ist es abwegig, in diesen mehr zufällig hervortretenden Symptomen das einzige Kennzeichen für die spezifische Wirksamkeit der Vitamine zu erblicken. Bezeichnungen wie:

Antixerophthalmievitamin	für Vitamin A
Antiberiberivitamin	für Vitamin B ₁
Antipellagravitamin oder PP-Faktor (das heißt «Pellagra-Präventiv-Faktor»)	für Nicotinsäureamid
Antiskorbutvitamin	für Vitamin C
Antirachitisvitamin	für Vitamin D
Fertilitäts- oder Antisterilitätsvitamin	für Vitamin E und
Koagulationsvitamin	für Vitamin K

sind daher höchstens vom didaktischen Gesichtspunkte aus gerechtfertigt.

Ganz abzulehnen sind Namen wie:

Antiinfektionsvitamin	für Vitamin A
Wachstumsvitamin	für Vitamin B ₂
Antigrauhaar-(Achromotrichie-)faktor	für Pantothenensäure
Hautvitamin	für Vitamin B ₆ und Vitamin H,

denn der Verlauf einer Infektion ist nicht allein abhängig vom Vitamin A, Wachstum und Gewichtszunahme nicht nur vom Vitamin B₂, die Färbung und das Wachstum der Haare nicht nur von der Pantothenensäure, der Zustand der Haut nicht nur von den Vitaminen B₆ und H, sondern daneben auch von einer ausreichenden Versorgung mit den übrigen Vitaminen und den anderen lebenswichtigen Nahrungsstoffen (Eiweiß, Kohlehydrate, Fette und Mineralsalze).

Beim Studium der Vitaminmangelerscheinungen hat sich ferner gezeigt, daß sich das Fehlen ein und desselben Vitamins an *verschiedenen* Geweben und Organen durch Mangelerscheinungen kundgeben kann. Zum Beispiel kann sich das Fehlen von Vitamin B₁

in Schädigungen der Haut, in schmerzhaften Entzündungen des Nervengewebes, der Beeinträchtigung der Darmtätigkeit oder in einer Störung des Blutkreislaufs bemerkbar machen. Die gleichen Gewebe und Organe erfahren aber unter Umständen auch ganz ähnliche krankhafte Veränderungen durch das Fehlen von Nicotinsäureamid oder von Vitamin B₂, so daß man aus den Mangelerscheinungen nicht leicht schließen kann, ob Vitamin B₁, Nicotinsäureamid oder Vitamin B₂ fehlt. Die Krankengeschichte, das allgemeine Krankheitsbild, quantitative Vitaminbestimmungen und vor allem der Heilversuch werden dann die Entscheidung bringen, denn nur dasjenige Vitamin, welches in dem betreffenden Fall fehlt, kann die Schädigung beheben. Es ist daher richtig, bei der Benennung der Vitamine die Beziehung auf Mangelerscheinungen zu unterlassen und dafür die in der Übersicht Seite 49 angegebenen Buchstabenbezeichnungen oder offiziell anerkannten Namen zu wählen.

Ernährungsphysiologisch sind die Vitamine vor den energieliefernden und strukturbildenden organischen Nährstoffen dadurch gekennzeichnet, daß der menschliche und der tierische Organismus davon nur sehr kleine Mengen benötigen. Die chlorophyllführenden grünen Pflanzen vermögen die Vitamine, wie alle übrigen organischen Nährstoffe, synthetisch aufzubauen. Während der Keimung reicht jedoch das Synthesevermögen nicht aus, weshalb der Embryo im Samen zum voraus mit den für sein Wachstum wichtigen Vitaminen versorgt wird. Inwieweit der geringe Vitamingehalt des Humus das Gedeihen der grünen Pflanze zu begünstigen vermag, ist nicht entschieden.

Auch für die Mikroorganismen sind einzelne Vitamine unentbehrliche Nährstoffe. Von den für die Züchtung von Hefekulturen auf synthetischen Nährböden erforderlichen *Wuchsstoffen*, die WILDIERS¹ als *Biosfaktoren* bezeichnete, erwies sich *Bios II* identisch mit dem Vitamin H (Biotin) und *Bios I* mit Mesoinosit, einer Substanz, welche nach verschiedenen Untersuchungen auch für Tiere als lebenswichtiger Nährstoff, als Vitamin, zu gelten hat. Auch die andern Vitamine des sogenannten Vitamin-B-Komplexes haben sich für zahlreiche Mikroorganismen als wirksame und zum Teil als lebenswichtige Wuchsstoffe erwiesen. Ein vitaminartiger Wuchsstoff gewisser Bakterien, der aber bei Warmblütern fehlt, ist die *p-Aminobenzoesäure* (vgl. Seite 54/55).

Man kann sich fragen, inwieweit der Vitaminbedarf von Menschen, Tieren und Mikroorganismen mit den Umweltsbedingungen zusammenhängt, die bei ihrer phylogenetischen und individuellen Entwicklung vorwalteten. Ein Lebewesen, ob Mensch, Tier oder Pflanze, kann nur in einer Umgebung zur Entwicklung gelangen, die ihm die zur Aufrechterhaltung seiner Existenz und seiner Funktionsfähigkeit notwendigen stoff-

¹ WILDIERS, *Cellule* 18, 813 (1901).

lichen Voraussetzungen, das heißt seine unentbehrlichen Nährstoffe, bietet. Die Tatsache, daß die Vitamine für Menschen und Tiere lebenswichtige Nährstoffe sind, beweist somit, daß diese Stoffe, so wenig sie auch in quantitativer Hinsicht in Erscheinung treten, als integrierende Bestandteile in den Bauplan und in die Lebensfunktionen der Menschen und Tiere eingegliedert sind. Diese Einordnung untersteht aber keinem einheitlichen starren Zwang, sondern, wie alles lebendige Geschehen, einer den vielfältigen Lebensbedingungen angepaßten Variationsmöglichkeit. Sie gelangt zum Beispiel dadurch zum Ausdruck, daß einzelne Tierspezies das eine oder andere lebenswichtige Vitamin aus den Bestandteilen der energieliefernden und strukturbildenden Nährstoffe (Kohlehydrate, Fette, Eiweiß) zu bilden vermögen, so daß dieses Vitamin nicht mehr mit der Nahrung zugeführt werden muß.

So können viele Tiere, vor allem die fleischfressenden, einer Zufuhr von Ascorbinsäure (Vitamin C) entbehren, nicht etwa weil dieser Stoff für sie bedeutungslos ist, sondern weil sie imstande sind, ihn im intermediären Stoffwechsel aus den Spaltstücken der Kohlehydrate selber aufzubauen. Beim Menschen, Affen und Meerschweinchen, denen das Vitamin C mit der Nahrung zugeführt werden muß, hat sich offenbar unter dem Einfluß einer vitamin-C-haltigen vegetabilischen Kost oder gemischten Nahrung der Stoffwechsel so eingestellt, daß der gesamte Vitamin-C-Bedarf, oder doch wenigstens eine maßgebende Quote desselben, von außen gedeckt werden muß. Sogar innerhalb der einzelnen Spezies scheinen die Umweltsbedingungen den exogenen Vitamin-C-Bedarf beeinflussen zu können, indem zum Beispiel eine vitamin-C-arme Nahrung, welche beim Mitteleuropäer einen Scorbut auslöst, den physiologischen Anforderungen des Eskimos genügt.

Ähnliche Verhältnisse bestehen auch für andere Vitamine, zum Beispiel für das Nicotylamid, dessen Mangel sich beim Menschen in den mannigfaltigen Symptomen der Pellagra und beim Hund in der sogenannten Black-tongue-Krankheit äußert, während Ratten und Mäuse und vielleicht auch die Pflanzenfresser das zur Aufrechterhaltung des Lebens erforderliche Nicotylamid weitgehend, wenn nicht ausschließlich, durch Biosynthese innerhalb des eigenen Organismus gewinnen.

Wenn der Mensch und einige höher organisierte Wirbeltiere jene geringen Mengen lebenswichtiger organischer Nährstoffe, welche den Namen Vitamine erhalten haben, mit der Nahrung aufnehmen müssen, so hängt dies offenbar damit zusammen, daß ihre phylogenetische Entwicklung in einer Umwelt erfolgte, welche ihnen diese Vitamine in der Nahrung vorgebildet zur Verfügung stellte. Lieferte aber die Umwelt während der phylogenetischen Entwicklung eine Nahrung, in welcher das eine oder andere dieser Vitamine fehlte, so erlangten die Tierarten die Fähigkeit, diese lebenswichtigen organischen Verbindungen innerhalb des

eigenen Organismus aus den anderen organischen Nährstoffen zu bilden.

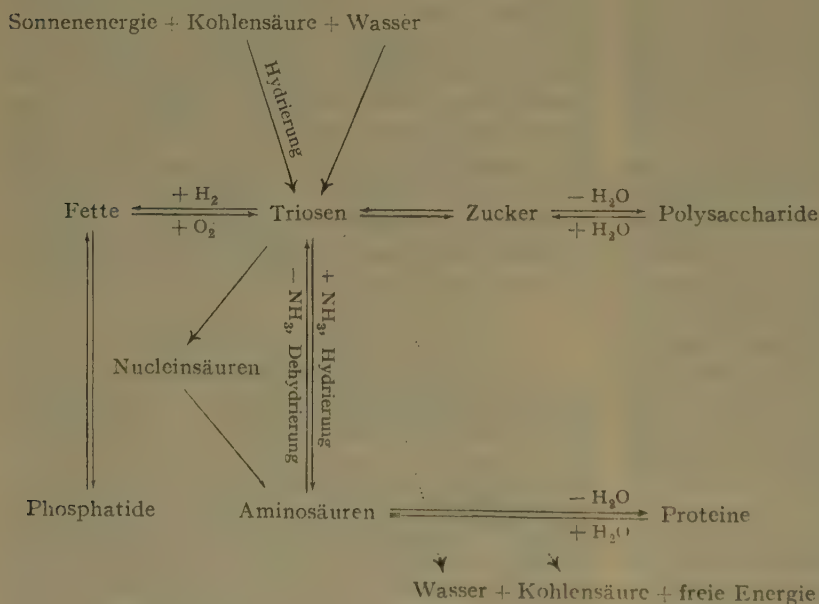
Aus ähnlichen Überlegungen heraus erklärt sich auch, warum die grünen Pflanzen, die aus der Umwelt nur anorganische Nährstoffe erhalten, aus diesen mit der gesamten organischen Körpersubstanz auch die lebenswichtigen Vitamine aufzubauen vermögen. Am mannigfaltigsten gestaltet sich der Vitaminbedarf für die verschiedenen Mikroorganismen, wo die Anpassung an eine Umwelt mit vielfach wechselnden nutritiven Verhältnissen durch eine wenig differenzierte Organisation und durch rasche Generationsfolgen erleichtert wird. Deshalb finden sich in der artenreichen Welt der Bakterien, Pilze, Protozoen und Viren alle Ernährungsformen vertreten, von der vollständigen Autotrophie, die zum Aufbau eines funktionsfähigen Protoplasmas nur anorganischer Stoffe bedarf und sogar den elementären Stickstoff der Luft assimilieren kann, bis zum ausschließlichen und differenziertesten Parasitismus, der nur zu vegetieren vermag, wenn ihm ein lebendiges Substrat alle organischen Nährstoffe gebrauchsfertig zur Verfügung stellt. Dazwischen liegen die verschiedenen Stadien der Heterotrophie, die sich sowohl auf Kohlehydrate und Eiweißbausteine (Peptone und Aminosäuren) wie auf spurenhaf wirkende Wuchsstoffe (Biosfaktoren, Auxine) erstrecken. Der Umstand, daß sich einzelne dieser Wuchsstoffe, wie Biotin (Bios II) und Pantothen säure, mit lebenswichtigen Vitaminen identisch erwiesen, während sich andere, wie Bios I und Heteroauxin, als bekannte Produkte des intermediären Stoffwechsels (Inosit und β -Indolylelessigsäure) herausstellten, liefert dann einen Beweis für die Erkenntnis, daß die Vitamine nicht bloß als Ernährungsfaktoren für den Menschen und die höher organisierten Tiere von Bedeutung sind, sondern daß sie auch im Bauplan anderer Lebewesen eine wichtige Rolle einnehmen, welche durch ihre Funktion im intermediären Zellstoffwechsel bestimmt wird.

Die Vitamine als Cofermente

Da die Vitamine mengenmäßig weit hinter den anderen lebenswichtigen organischen Nährstoffen zurückstehen und physiologischerweise in den Geweben und Organen auch nur spärlich vorhanden sind, war zum vornherein anzunehmen, daß sie nicht wie die Kohlehydrate, Fette und Proteine als Baumaterial für die Organe und Gewebe oder als Wärme- und Energiequelle Verwendung finden. Ihre vitale Funktion mußte vielmehr in einer regulativen Beeinflussung der stofflichen und energetischen Vorgänge gesucht werden, welche die Lebenserscheinungen bedingen und begleiten. Um zu einem vertieften Verständnis der Wirkungsweise der Vitamine im Organismus zu gelangen, soll daher im folgenden versucht werden, in den Ablauf dieser Vorgänge einen Einblick zu gewinnen.

Alle stofflichen Vorgänge, welche die Assimilation der Nahrung, den Auf-, Um- und Abbau der Körper-

substanz und die damit verknüpften Speicherungen und Ausgaben von Energie begleiten, lassen sich in letzter Linie auf einen *Kreislauf des Wassers* und seiner Elementarbestandteile zurückführen. Die Aufbauvorgänge verwandeln das Wasser durch Einlagerung in die Kohlensäure der Luft mit Hilfe der Sonnenenergie unter Freiwerden von Sauerstoff in Zucker (Hexosen, Pentosen usw.) und höher molekulare Polysaccharide (Stärke, Zellulose usw.). Aus diesen entstehen über die Triosen (Glycerinaldehyd, Dioxyaceton usw.) unter sukzessiver Loslösung des Sauerstoffs die Fette, und durch Einlagerung von Stickstoff, Schwefel und Phosphor, die dem aus dem Boden aufgenommenen Ammoniak und den Mineralsalzen entstammen, Proteine, Nucleinsäuren und Phosphatide. Beim Abbau zerfallen diese molekularen Komplexe durch Einlagerung von Wasser in ihre Bausteine, und aus diesen löst sich der Wasserstoff vom Kohlenstoff und den anderen Elementen, um sich schließlich unter Freiwerden von Energie wieder mit dem Sauerstoff zu Wasser und Kohlensäure zu vereinen. In großen Zügen läßt sich dieser Kreislauf des Wassers als eine Reihe von Reduktions- bzw. Oxydationsvorgängen (Hydrierungen und Dehydrierungen) und von Abspaltungen bzw. Anlagerungen von Wasser (Dehydratationen und Hydratationen) auffassen, wie sie in folgendem Schema angedeutet sind:



Diese vielfach abgestuften und miteinander verschlungenen Hydratationen und Dehydratationen, Hydrierungen und Dehydrierungen stellen den stofflichen und energetischen Ausdruck der Lebenserscheinungen dar. Sie vollziehen sich in den lebenden Organismen unter dem Einfluß einer großen Zahl von *Fermenten*, das heißt mannigfaltigen Reaktionssystemen, welche sich in ihrer Gesamtheit mit den zu-

strömenden Nährstoffen und den Produkten des intermediären Zellstoffwechsels durch Anlagerung oder Abspaltung von Wasser und durch Aufnahme oder Abgabe von Wasserstoff in ein dynamisches Gleichgewicht setzen. Jedes einzelne Ferment aber ist ein Reaktionssystem, in welchem sich ein spezifisch gebautes Bruchstück des Protoplasmaeiweißes oder als *Apoferment* entweder für sich allein oder in Verbindung mit andersartigen höher- oder niedrigmolekularen Protoplasmabestandteilen — *Cofermenten* — auf die chemische Umwandlung (Hydrierung oder Dehydrierung, Hydratation oder Dehydratation) eines ganz bestimmten Substrats richtet. Die vitale Bedeutung der Vitamine liegt nun darin, daß sie als Cofermente in diese fermentativen Vorgänge vermittelnd und regulierend eingreifen. Da sie in dem Reaktionssystem, innerhalb dessen sie ihre spezifische Wirkung entfalten, an den stofflichen Umsetzungen nicht teilnehmen, erklärt sich auch, warum bereits sehr geringe Mengen den normalen Bedarf des Organismus zu decken vermögen. Wie alle Nähr- und Betriebsstoffe, bewegen sich aber die Vitamine in der osmotischen Strömung der Zell- und Gewebssäfte durch den ganzen Organismus. Sie gelangen deshalb auch in den Bereich anderer Fermentsysteme, innerhalb welcher sie nicht als katalytisch wirkende Cofermente in den Reaktionsgang zurückkehren, sondern als Substrat verbraucht werden. Dieser Verlust

bedingt, daß dem Organismus zur Aufrechterhaltung der normalen Funktionen ständig eine bestimmte Minimalmenge von Vitaminen mit der Nahrung nachgeliefert werden muß.

Schon die ersten experimentell-biologischen Vitaminstudien hatten zur Vermutung geführt, daß die bei den Avitaminosen auftretenden tiefgreifenden Störungen des Wachstums und der Organfunktionen sowie deren prompte Behebung durch relativ sehr kleine Stoffmengen mit quantitativen oder qualitativen Störungen einzelner oder mehrerer Fermentprozesse zusammenhängen. Am deutlichsten hatte sich hierüber W. R. HESS¹ ausgedrückt, dem auffiel, daß die an Tauben auftretenden Vitamin-B₁-Mangelsymptome weitgehende Ähnlichkeit mit

den Vergiftungen aufwiesen, welche durch das Fermentgift Blausäure herbeigeführt wurden, was ihn zu folgenden Feststellungen veranlaßte:

«Der Zustand der Avitaminose bei Tauben ist die Folge einer Verarmung der Gewebe an den die Atmung vermittelnden Zellfermenten. Verminderung des Atmungsvermögens ist bei Avitaminose an ver-

¹ W. R. HESS, Z. physiol. Chem. 117, 284 (1921).

schiedenen Organgeweben, insbesondere auch am Gehirn *in vitro* nachzuweisen. Das Krankheitsbild der Vogelberiberi kann in allen Einzelheiten durch Blausäurehemmung der Gewebeatmung reproduziert werden.»

Eine endgültige Klärung dieses Zusammenhangs ergab sich aber erst, als sich einige Vitamine im Lichte der von WIELAND und WARBURG über das Wesen der biologischen Oxydationen entwickelten Anschauungen als Bestandteile spezifischer Hydrokinasen (Dehydrasen), das heißt isolierter Oxydationsfermente, herausstellten.

Der *Wirkungsmechanismus der Vitamine* innerhalb der fermentativen Vorgänge ist bis jetzt nur für einige Vitamine des B-Komplexes näher aufgeklärt worden.

Vitamin B₁ ermöglicht in der Form des Pyrophosphorsäureesters die oxydoreduktive Decarboxylierung der Brenztraubensäure, eines Endproduktes des Kohlehydratabbaus, entweder in Verbindung mit der *Carboxylase* oder mit der *Pyruvodehydrase*, Fermenten, welche aus der Brenztraubensäure unter Aufnahme von Sauerstoff bzw. Abgabe von Wasserstoff eine Abspaltung von Kohlensäure herbeiführen. Diese Vorgänge wiederum stehen im Zusammenhang mit der fermentativen *Bildung des Acetylcholins*, weshalb Vitamin B₁ ebenso wie Acetylcholin bei der Reizleitung im Nerven als Aktionssubstanz auftritt.

Vitamin B₂ (Lactoflavin) bildet als Lactoflavinphosphorsäure mit der Adenosinphosphorsäure die prosthetische Gruppe (Coferment) der sogenannten *gelben Fermente*, einer ganzen Reihe von Dehydrasen. Von diesen bewirkt die *d-Aminosäureoxydase* die oxydative Desaminierung der *d-Aminosäuren* zu α -Ketosäuren, die *Aminoxydase* die Desaminierung der Alkylamine und Arylalkylamine zu den entsprechenden Alkoholen und Aldehyden, die *Xanthinoxidase* (Scharfing-Enzym) die Oxydation von Xanthin und Hypoxanthin zu Harnsäure, die *Glucoseoxydase* oxydiert die Glucose zu Gluconsäure, die *Aldehydoxydase* die Aldehyde zu den entsprechenden Säuren, die *Fumarathydrase* hydriert die Fumarsäure zu Bernsteinsäure, die *Diaphorase* und die *Cytochrom-C-Reduktase* übertragen den Wasserstoff von nicotylamidhaltigen Dihydro-Cofermenten (vgl. weiter unten) auf Cytochromoxydasen.

Das *Nicotylamid* verknüpft sich in Form der Nicotylamidribosephosphorsäure mit der Adenosinphosphorsäure zum Diphospho-pyridin-nucleotid, der *Codehydrase I* (Cozymase), und mit der Adenosindiphosphorsäure zum Triphospho-pyridin-nucleotid, der *Codehydrase II*. Die Codehydrasen I und II dehydrieren mit den zugehörigen Apofermenten eine ganze Reihe von Kohlehydratspaltprodukten: Alkohol, α -Glycerophosphat, Triosephosphat, Glucose, Ameisensäure, Milchsäure, β -Oxybuttersäure, Apfelsäure, Glutaminsäure, Ribosephosphorsäure, Hexose-6-phosphorsäure usw.

Vitamin B₆ (Pyridoxin) funktioniert in der Form von Pyridoxal und Pyridoxamin als *Coferment bei der Decarboxylierung von Aminosäuren* (Aminosäure-Decarboxylase) zu den entsprechenden Aminen und bei der *Transaminierung von Aminosäuren* bzw. bei der Aminierung von Ketonsäuren zu den entsprechenden Aminosäuren.

Für die übrigen Vitamine konnten bis jetzt noch keine eindeutigen Beziehungen zu bestimmten Fer-

menten aufgefunden werden. Ihre biologische Bedeutung und spezifische Funktion beruht aber zweifellos ebenfalls darauf, daß sie als Zwischenglieder fermentativer Reaktionssysteme, als Cofermente, auftreten. Diese Voraussetzung ist namentlich dann gerechtfertigt, wenn man den Begriff Coferment etwas weiter faßt und darunter eine relativ niedrigmolekulare organische Verbindung versteht, welche sich in Zusammenarbeit mit spezifisch eingestellten eiweißartigen Apofermenten auf die enzymatische Umwandlung bestimmter Substrate richtet. Dieser Zusammenhang kann rein funktionell bleiben und braucht nicht unbedingt, wie beim Lactoflavin-nucleosid, bei der Carboxylase und bei der Codehydrase I und II von einer mehr oder weniger festen chemischen Bindung an das Apoferment begleitet zu sein.

Bei solcher Betrachtung der Vitamin- und Cofermentfunktion verschwindet auch zwanglos die etwas gekünstelte *Unterscheidung von Vitaminen und Hormonen*, nach welcher man diejenigen Wirkstoffe, welche dem Organismus von außen zugeführt werden müssen, als Vitamine, die vom Organismus selber gebildet als Hormone bezeichnete. Der Widerspruch einer solchen Definition ergibt sich schon aus der früher hervorgehobenen Tatsache, daß einige klassische Vitamine, wie Ascorbinsäure und Nicotylamid, welche dem Menschen und einigen höheren Wirbeltieren unbedingt mit der Nahrung zugeführt werden müssen, nicht nur von Pflanzen und Mikroorganismen, sondern auch im Organismus hochorganisierter tierischer Lebewesen synthetisiert werden können. Als Hormone wären nach dieser Definition auch das Vitamin A und das Vitamin D zu bezeichnen, die beide im tierischen Organismus entstehen, ersteres durch oxydative Spaltung des β -Carotins, letzteres aus dem Cholesterin bzw. 7-Dehydro-cholesterin durch photochemische Umlagerung. Als Cholesterinderivat steht das Vitamin D außerdem noch in enger konstitutionell-chemischer Beziehung zu der Gruppe der Steroidhormone. Auch zwischen den Funktionen der Vitamine und Hormone treten oft auffallende Analogien zutage. Das eiweißartige Hormon der Nebenschilddrüse mobilisiert Calcium ähnlich wie Vitamin D, und Degenerationerscheinungen, die bei Vitamin-A-Mangel am weiblichen Genitaltrakt und an Speicheldrüsen auftreten, lassen sich durch östrogene Hormone antagonistisch beeinflussen.

Alle diese fließenden Übergänge werden leicht verständlich, wenn man sowohl die Vitamine wie die Hormone als organische Verbindungen ansieht, welche als Bestandteile spezifischer Fermente regulierend in den intermediären Stoffwechsel eingreifen. Es bleibt einer künftigen biochemischen Forschung vorbehalten, die einzelnen fermentativen Reaktionssysteme zu ermitteln, in welchen die Vitamine und Hormone eine Cofermentfunktion ausüben. Den Hormonen mit eiweißartiger Struktur — Insulin, Parathormon, Hypo-

physenvorder- und -hinterlappen — kann möglicherweise auch der Charakter von Apofermenten zukommen, welche mit noch unbekannten Cofermenten zu Reaktionssystemen von spezifischer Leistungsfähigkeit zusammentreten.

Bei dieser fermentchemischen Betrachtung des biologischen Geschehens und der Erweiterung des Cofermentbegriffes löst sich nicht bloß der Gegensatz zwischen den Vitaminen und Hormonen, sondern es verschwindet gleichzeitig auch die Zwitterstellung, welche die biologisch hochwertigen Aminosäuren (Lysin, Tryptophan, Phenylalanin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Methionin, Valin, Histidin, Arginin) und einige andere niedrigmolekulare organische Verbindungen (Cholin, Inosit, Linolsäure, Linolensäure) bisher neben den Vitaminen und den großen Nährstoffgruppen eingenommen haben. Sofern diese Substanzen als Bestandteile von Apo- oder Cofermenten auftreten und im Organismus nicht oder nicht in ausreichendem Maße aus anderen Nährstoffen synthetisiert werden können, sind sie lebenswichtig. Es wäre aber unrichtig und verwirrend, Nährstoffe als Vitamine zu bezeichnen, die lange schon vor der Entdeckung der Vitamine als Bausteine der Eiweißkörper, der Phosphatide und Fette bekannt waren. Man wird daher besser den Begriff Vitamine gemäß der ernährungsphysiologischen Definition für diejenigen lebenswichtigen Substanzen reservieren, die dem Organismus unter physiologischen Bedingungen neben Kohlehydraten, Fetten und Eiweiß regelmäßig in so kleinen Mengen zugeführt werden müssen, daß sie für die Gewebsbildung und Energielieferung nicht ins Gewicht fallen.

Die Vitamine in der Pathologie und Therapie

In biochemischer Betrachtung lassen sich alle pathologischen Erscheinungen als der Ausdruck von Störungen einzelner oder mehrerer fermentativer Reaktionssysteme, als Dysfunktionen der Apo- oder Cofermente, ansehen. Arzneimitteltherapie aber bedeutet nichts anderes als die Verbesserung oder Wiederherstellung dieser Funktionen durch körpereigene oder körperfremde Substanzen, die hemmend oder fördernd in den krankhaft beschleunigten oder verzögerten fermentativen Reaktionsverlauf eingreifen.

Es ist klar, daß von diesen Gesichtspunkten aus die Vitamine ebenfalls als Arzneimittel wirken. Ihr therapeutischer Effekt kann unter bestimmten Umständen sogar besonders deutlich in Erscheinung treten, weil sie wie die Hormone als Glieder fermentativer Reaktionssysteme, als Cofermente, funktionieren. Diese Voraussetzung besteht nicht bloß bei den klassischen Avitaminosen des Menschen und bei den tierexperimentell erzeugten Mangelerscheinungen, welche auf einer einseitigen oder ungenügenden Ernährung beruhen. Auch in einem normal ernährten Organismus kann ein *krankhaft gesteigertes Vitaminbedürfnis* auftreten. Die Ursachen solcher Störungen liegen dann entweder in einem vermehrten Vitaminbedarf der Gewebe oder darin, daß nur ein Teil der mit der Nahrung zugeführten Vitamine an den Erfolgsort gelangt.

Ein erhöhter Vitaminverbrauch kann schon unter

physiologischen Verhältnissen eintreten: in den *Perioden gesteigerten Wachstums*, bei physischen *Überanstrengungen*, während der *Schwangerschaft*, wenn stoffliche Neu- und Umbildungen und größerer Energieverbrauch vermehrte fermentative Umsetzungen notwendig machen, und im *Alter*, wenn infolge von Zirkulationsstörungen und Kolloidveränderungen der nährnde Säftestrom langsamer und spärlicher durch die Zellen und Gewebe fließt. Diese Anforderungen können sich bei krankhaften Zuständen, vor allem bei *Infektionskrankheiten*, welche zu einem mit Temperatursteigerung verknüpften erhöhten Stoffwechsel führen, noch wesentlich vergrößern.

Eine besondere Form des gesteigerten Vitaminbedürfnisses hängt mit *intestinalen Störungen* zusammen. Bereits normalerweise unterliegt ein Teil der mit der Nahrung zugeführten Vitamine, von denen einige recht labil sind, im Magendarmtrakt des Menschen und der Tiere einer oxydativen oder hydrolytischen Zersetzung. Unter dem Einfluß einer pathologischen Darmflora kann sich dieser Verlust erheblich steigern, sei es, daß die Mikroorganismen (Bakterien, Protozoen) die zugeführten Vitamine im eigenen Stoffwechsel verbrauchen oder daß die unter ihrem Einfluß entzündlich veränderte Darmschleimhaut die Vitamine nicht mehr zu resorbieren vermag.

Ein vermehrtes Vitaminbedürfnis kann aber auch bei andern konstitutionellen oder erworbenen Krankheitszuständen sowie bei Intoxikationen der verschiedensten Art resultieren und sich in mannigfaltigen Symptomen kundgeben: in krankhaften Gewebsveränderungen (Anämien, Kapillarschädigungen, Blutungen, Ekzeme, Dermatosen, Knochenbrüchigkeit), in Zirkulationsstörungen (kardiale oder vasomotorische Dysfunktionen) oder in Stoffwechselanomalien (Lebervers fettung, Lipämie, Hypo- oder Hyperglykämie, Porphyrinurie). Bei allen diesen Krankheitserscheinungen kann sich eine vermehrte Zufuhr von Vitaminen in Verbindung mit anderen therapeutischen Maßnahmen günstig auswirken. In besonderen Fällen wird eine Heilung schon durch die fehlenden Vitamine allein erreicht, zum Beispiel durch Vitamin K bei gewissen hämorrhagischen Zuständen (Stauungsikterus, schwerer Ikterus der Neugeborenen), durch Vitamin B₁ bei neuritischen Erscheinungen verschiedener Genese und Lokalisation, durch Nicotylamid bei gewissen Pernionen und Akrocyanosen, durch die Vitamine des B-Komplexes bei verschiedenen Dermatosen, Epithel- und Leberschädigungen.

Wie Vitamine und Arzneimittel über fermentative Reaktionssysteme in pathologische und therapeutische Vorgänge eingreifen können, zeigte in besonders eindrucksvoller Weise das chemotherapeutische Studium der Sulfanilamidderivate. Danach kommt die antibakterielle Wirkung eines Sulfanilamidderivats dadurch zustande, daß es in den Fermentsystemen der Bakterien an die Stelle der *p-Aminobenzoesäure*, eines

vitaminartigen Coferments, tritt¹. Das zellfremde Sulfanilamidderivat vermag die Funktionen des verdrängten Coferments nicht auszuüben, der bakterielle Stoffwechsel bleibt stehen und der so gehemmte Parasit verliert sein Teilungsvermögen und seine Widerstandskraft gegenüber dem Wirtsorganismus. Durch Zugabe von überschüssiger p-Aminobenzoesäure wird das Sulfanilamidderivat wieder verdrängt und die bakteriostatische Wirkung aufgehoben. *Der therapeutische Effekt der Sulfanilamidderivate beruht also in letzter Linie auf der Verdrängung eines vitaminartigen Coferments aus dem Protoplasmaverband der Bakterien.* Neben dieser sich therapeutisch auswirkenden Avitaminose der pathogenen Bakterien kann die Sulfanilamidtherapie auch zu einer *Verdrängung von Vitaminen aus den Fermentsystemen des Wirtsorganismus* führen. Hiedurch erklären sich die unerwünschten Nebenwirkungen, wie Darmstörungen, Leberschädigungen, Dermatosen, krankhafte Veränderungen des Blutbildes, die im Anschluß an eine Sulfanilamidtherapie auftreten können und sich durch vermehrte Zufuhr von Vitaminen günstig beeinflussen lassen.

In der Voraussetzung, daß die bakteriostatische Wirkung der Sulfanilamidderivate auf einer konstitutionell chemischen Analogie des Sulfanilamids zur p-Aminobenzoesäure beruht, haben sich verschiedene Forscher^{2, 3, 4, 5} bemüht, durch Synthese von Substanzen mit vitaminähnlicher, aber nicht identischer chemischer Struktur zu chemotherapeutisch aktiven Wirkstoffen zu gelangen. Tatsächlich zeigte sich ein Antagonismus zwischen Pyridin-3-sulfonsäure und Nicotinsäure, zwischen Pantoyltaurin (Thiopansäure) und Pantoyl- β -alanin (Pantothensäure), zwischen Pyri-thiamin und Thiamin (Aneurin), zwischen Isoascorbinsäure und Ascorbinsäure, zwischen Isoriboflavin und Riboflavin.

¹ D. D. WOODS, Brit. J. exp. Path. 21, 74 (1940).

² D. W. WOOLLEY, Science 100, 579 (1944).

³ H. McILWAIN, Brit. J. exp. Path. 21, 136 (1940); J. chem. Soc. 1941, 75; Biochem. J. 36, 417 (1942).

⁴ E. E. SNELL, J. biol. Chem. 139, 975 (1941).

⁵ R. KUHN, T. WIELAND und E. T. MÖLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1605 (1941).

Die Erwartungen der Forscher, welche in der chemischen Konstitution der Vitamine eine bequeme Schablone für die Synthese von chemotherapeutisch aktiven Heilmitteln erblickt haben, blieben bisher unerfüllt. Die grundlegende Bedeutung der Erkenntnisse, welche zu der fermentchemischen Erklärung der Sulfanilamidwirkung geführt haben, bleibt dessenungeachtet bestehen. Die Vitamine haben diese Erkenntnisse gefördert, indem sie die therapeutischen Leistungen und die Nebenwirkungen synthetischer Chemotherapeutika in Zusammenhang brachten mit den fermentativ geleiteten Stoffwechselvorgängen, die sich in den Mikroorganismen und in dem von ihnen infizierten Wirtsorganismus abspielen. Als Cofermente in wirklichem wie übertragenem Sinne kommt ihnen das Verdienst zu, die Arzneimittelforschung, die Pathologie und die Therapie mit der Ernährungsphysiologie und der allgemeinen Biologie auf dem festen Boden der Biochemie vereinigt zu haben. Sie schufen damit eine erweiterte und einheitliche Grundlage, auf der sich alle diese Wissenschaften gegenseitig fördern und systematisch weiterentwickeln können.

Summary

The vital importance of the vitamins resides in their *coferment function*, which enables them to catalyse enzymatic processes in living tissues. The term "coferment" is used in this connection to designate organic compounds of relatively low molecular weight, which in conjunction with the specific proteinous apoferments bring about the transformation of definite substrates. The vitamins are, however, catabolized like ordinary substrates when they come into contact with enzymatic systems in which they have no coferment function. This explains why normal life cannot be sustained, if the living organisms do not receive as *nutritional factors* the vitamins which they cannot synthesize. From a biochemical point of view not only exogenous hypo- or avitaminoses but all pathological changes may be regarded as the sequelae of disturbances in one or several enzymatic systems. The vitamins may exert a regulating influence also in these enzymatic disturbances which are not directly caused by vitamin deficiency. In such cases they will act as *remedies*.

Hashish

By A. R. TODD, Cambridge

The hemp plant (*Cannabis sativa* L.) has been cultivated for thousands of years and owes its commercial importance primarily to the fibre which it yields and to the oil obtained from its seeds. It also contains an intoxicating principle which has been used from remote times both as a medicament and in the preparation of a number of drugs of addiction. These drugs are known under a multitude of names of which hashish

is only one, although it has come to be applied commonly in Europe as a generic term for all of them. Hemp is an annual plant which can be grown almost anywhere from the temperate zone to tropical regions, and according to variety and climatic conditions it ranges in height from 3–18 ft. It is dioecious, the male and female flowers occurring on separate plants, and the female flowering tops are covered with tiny gland-

ular hairs which secrete a greenish brown resin believed by some to protect the ripening seeds. This resin, which also occurs in lesser amount in other parts of the plant, has a powerful physiological action and it forms the active basis of the *Cannabis indica* of the Pharmacopoeias and of all the various hemp drugs. The amount of resin produced and the activity which it shows depends on the variety and the locality in which the plant is grown. Although it is difficult to obtain precise information, it seems to be generally agreed that hemp grown in Asia (probably the original habitat of the plant) is the most potent and that the smaller varieties are the best drug producers. The hemp drugs are known under a large number of names according to locality and mode of preparation, i.e. whether prepared from the resin itself, from chopped leaves and flowering tops, or from decoctions of the plant. Thus among the commoner preparations we find *charas*, *ganja*, *bhāng* in India, *hashish* in Egypt and Asia Minor, *kif* in North Africa and *marihuana* in North, Central and South America. As most of these drugs appear only on the illicit market they are frequently of doubtful origin and vary enormously in potency.

Hemp was cultivated for its fibre in China as early as 3000 B.C., but although it seems to have been applied medically to some extent, there is no record of the abuse of hemp drugs in early Chinese writings. In India, on the other hand, the use of hemp drugs was certainly known two thousand years ago, and it is now so well established that the plant has assumed a divine status in some parts of that country. In Egypt and the Near East too, hashish addiction is of long standing and is such a serious social problem that vigorous measures have had to be taken against it. Oddly enough it has never been much of a problem in Western Europe. Indeed, apart from the literary hashish parties in Paris in the middle of the last century, there is little evidence of widespread addiction since efforts were first made in the 18th century to introduce hemp into European medicine. It was for long maintained that the absence of the hashish vice among Europeans was due to temperamental incompatibility, but this view would seem to be at variance with recent experience in the United States. There the drug, under the name *marihuana*, was introduced into the southern states from Mexico and its use has spread rapidly over the whole country to become the major drug problem of America¹.

Hemp drugs are usually eaten or smoked, the effects being rather slower in developing in the former case. The modern method of smoking in cigarettes, alone or mixed with tobacco, is closely allied to the traditional oriental pipe smoking. Consumption mixed with sugar and other ingredients in the form of sweet-

meats is a common mode of ingestion in India and in the Near East.

It is difficult to give an accurate description of the physiological effects of hashish partly because they are more subjective than objective in nature and partly because there is wide variation in individual response. There are, of course, many recorded descriptions of hashish intoxication but many of these are highly coloured and unreliable. Some of the better known (e.g. that by DUMAS in the *Count of Monte-Cristo*) were probably taken at secondhand from articles written by literary dabblers in the vice, who were more concerned with artistic effect than with scientific accuracy. Nevertheless from all these descriptions it is possible to arrive at a general picture. The action of the drug is primarily on the central nervous system and peripheral effects are few. Among the most commonly recorded subjective symptoms are a feeling of wellbeing, an extension of time and space, musical phenomena and various hallucinations, among them double consciousness. Objectively there is a period of excitation and exaltation followed by a deep sleep or coma. It is said that the taker of hashish experiences no undesirable after effects and that, although addiction leads to moral degeneration, the drug is not physically habit forming, i.e. complete withdrawal causes no physical symptoms such as occur in morphine or cocaine addiction. As might be expected from the nature of the above effects, the biological testing of hashish is difficult to put on a really quantitative basis. Of the various methods which have been suggested, two are chiefly employed to-day and have been a necessary part of the chemical investigations to be described here. The first of these, employed by the writer and his colleagues is the GAYER test¹ in which the smallest dose necessary to destroy the corneal reflex in rabbits is measured, and the second, used by ADAMS and his collaborators, estimates the degree of ataxia produced in dogs. Neither of these methods is very accurate and the results obtained in them are not always strictly comparable. The exact relationship between results obtained by either method and the clinical effect of natural and synthetic materials is not yet wholly clear and will be mentioned again later.

Following the introduction of the drug to Western Europe efforts were made to apply it to a wide variety of medical uses. These efforts yielded very indifferent results, partly because of the great and apparently uncontrollable variation in the potency of the materials used and the unscientific approach to their application. These facts, coupled with fear of addiction, caused the drug to fall gradually into disrepute until, in 1932, *Cannabis* was removed from the British Pharmacopoeia, although it remains in the United States and several European Pharmacopoeias. Despite this,

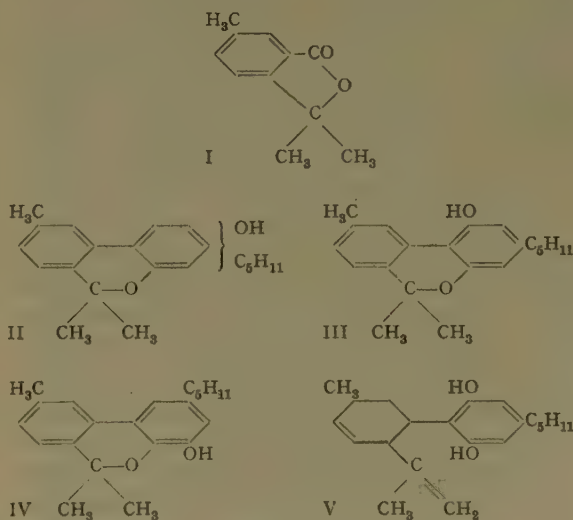
¹ WALTON, *Marihuana, America's New Drug Problem*, Lippincott, New York 1938.

¹ GAYER, *Arch. exp. path. Pharm.* 129, 312 (1928); MARX and ECKHARDT, *ibid.* 170, 395 (1933).

hashish is worthy of some attention in medicine. In the opinion of some alienists, hemp preparations are of value in the treatment of depressive mental conditions. The active constituents of hashish also possess analgesic properties and might well find therapeutic application on that account.

Chemical investigation of hashish has been pursued intermittently for nearly a century. In 1857 the brothers T. and H. SMITH of Edinburgh showed that the physiologically active principle resided in the alkali-insoluble, high-boiling portion of hemp resin and that it was not an alkaloid¹. From this time onwards many workers have studied the resin, but until very recent times a good many of the investigations were rendered valueless through the failure of their authors to realize that, although the high-boiling resin distills at a more or less steady temperature, it is not a single substance but an exceedingly complex mixture. Three Cambridge chemists, WOOD, SPIVEY and EASTERFIELD, effected a considerable purification of the resin in 1896 and obtained an active glassy product, b.p. 265°/20 mm, which they named cannabinol². Although at first they fell into the trap of believing this product to be homogeneous they³, and independently DUNSTAN and HENRY⁴, later found that this was not so and isolated from it, after acetylation, a crystalline acetate in a yield of 25%, which could be hydrolyzed to a resinous cryptophenol $C_{21}H_{26}O_2$. To this product they transferred the name cannabinol and henceforth their earlier product was designated "crude cannabinol"; it is in this sense that the term cannabinol is now employed. WOOD, SPIVEY and EASTERFIELD carried out a number of degradative experiments on "crude cannabinol," but their results remained unexplained for more than thirty years when CAHN⁵ took up the subject afresh and in a few years largely elucidated the structure of cannabinol. The results of CAHN's researches can be briefly summarized. Oxidative nitration of cannabinol yielded nitrocannabinolactone, $C_{11}H_{11}O_4N$, converted by standard procedures to cannabinolactone $C_{11}H_{12}O_2$ or to hydroxycannabinolactone, $C_{11}H_{12}O_3$. The latter substance yielded, on fusion with alkali, acetone and 6-hydroxy-*m*-toluic acid and on oxidation hydroxytrimellitic acid. Furthermore oxidation of cannabinolactone with alkaline permanganate gave cannabinolactonic acid, $C_{11}H_{10}O_4$, in which the lactone ring was still present and a methyl group in the starting material had been oxidized to carboxyl; the most satisfactory explanation for this was clearly that cannabinolactone was the γ -lactone of an acid

containing a tertiary hydroxyl group. Taking these various facts into consideration CAHN allotted structure (I) to cannabinolactone and the correctness of his deduction was confirmed by the elegant synthesis of this compound by BERGEL¹ and the identity of cannabinolactonic acid with a product synthesized earlier in a different field of work by BARGELLINI and FORLI-FORTI². Eleven of the twenty-one carbon atoms of cannabinol were thus accounted for and there remained the problem of the remaining ten. From the cryptophenolic properties of cannabinol, CAHN argued that there must be in the molecule an aromatic nucleus bearing a hydroxyl group, and that, since *n*-caproic acid was always found among the oxidation products of cannabinol, this phenolic nucleus must bear an *n*-amyl substituent. If this were so, it would follow that one of the carbon atoms of cannabinolactone forms part of the phenolic ring, and, by making the reasonable assumption that the second inert oxygen atom of cannabinol is present in an ether linkage, CAHN was led to propose structure (II) for cannabinol, the relative positions of the *n*-amyl and hydroxyl groups remaining uncertain.



CAHN's researches terminated in 1934 and it was not until some four or five years that further progress was made, the subject being then opened afresh by the writer and his colleagues in Britain and by ADAMS and his school in America. As a result of these newer investigations a good deal of light has been thrown on the whole hashish problem. The work was facilitated by the discovery that cannabinol could be fairly readily separated from purified Indian hemp resin by distillation followed by *p*-nitrobenzoylation, when cannabinol formed a crystalline sparingly soluble *p*-nitrobenzoate. The important observation was made

¹ T. and H. SMITH, J. chem. Soc. 21, 47 (1857).

² WOOD, SPIVEY and EASTERFIELD, J. chem. Soc. 69, 539 (1896).

³ WOOD, SPIVEY and EASTERFIELD, J. chem. Soc. 75, 20 (1899).

⁴ DUNSTAN and HENRY, Proc. chem. Soc. 44 (1898).

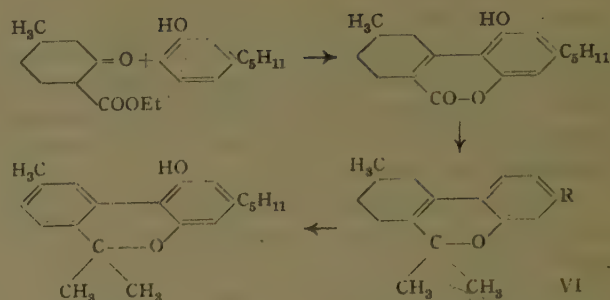
⁵ CAHN, J. chem. Soc. 986 (1930); 630 (1931); 1342 (1932); 1400 (1933).

¹ BERGEL, Annalen, 493, 250 (1932).

² BARGELLINI and FORLI-FORTI, Gazz. chim. 40, ii, 74 (1910).

that cannabinol showed no hashish activity in rabbits and that the active material remained in the non-crystalline portion of the esterified resin¹; the nature of this active material will be discussed later. It was evident from CAHN's work that little more decisive evidence regarding the structure of cannabinol was likely to emerge from oxidative degradation and it was decided to employ, in the main, synthetic methods of approach. The number of possible structures (assuming the validity of the dibenzopyran skeleton) could be narrowed down when it was observed that cannabinol gave a strongly positive indophenol reaction indicating that the *p*-position to the phenolic hydroxyl was unsubstituted. Only four out of the twelve possible variants of (II) fulfilled this requirement and when the ready dinitration of cannabinol in the phenolic nucleus was taken into account it seemed clear that it must have structure (III) or (IV).

A decision between these two possible structures became possible at an early stage in the synthetic experiments as a result of evidence obtained from the study of another *Cannabis* constituent. ADAMS and his collaborators² working with marihuana isolated, in the form of its crystalline 3:5-dinitrobenzoate, a new substance cannabidiol, $C_{21}H_{30}O_2$; the same substance was isolated by JACOB and TODD³ from Egyptian hashish. It may be observed in passing that there is considerable variation in the amount of cannabidiol which can be isolated from hemp of different origins. American hemp appears to contain large amounts of cannabidiol and the Indian variety very little; Egyptian material is intermediate in this respect as it also is in potency. Cannabidiol has no hashish activity and it appears to be the substance mainly responsible for the *Cannabis* colour reaction known as the Beam test, which, incidentally, is not given by the active principle of the drug. It is a cryptophenol containing two hydroxyl groups and two double bonds, and degradative evidence suggests for its structure (V), in which the position of the cyclic double bond, although probably correct, has not been rigidly established⁴. The orientation of the hydroxyl groups in cannabidiol, shown by production of olivetol on pyrolysis with pyridine hydrochloride, together with the simultaneous occurrence of cannabinol and cannabidiol in hemp made it virtually certain that cannabinol was correctly represented by (III) and this was rapidly confirmed by two independent syntheses of cannabinol due to ADAMS, BAKER and WEARN⁵ and GHOSH, TODD and WILKINSON⁶.



The synthetic route used by the latter authors, shown above is of particular interest, because the intermediate tetrahydrocannabinol (VI; $R = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$) has been found to exhibit in a high degree the characteristic effects of hashish in animals and in man. This discovery led to the synthesis and pharmacological examination of a wide variety of related substances in the hope of elucidating the relationship between chemical constitution and hashish activity¹. Whilst this goal has not yet been achieved some of the results obtained are of considerable interest and importance. In analogues of (VI) in which the side chain *R* is varied, activity in the *n*-alkyl series rises to a maximum at *n*-hexyl and then falls off again. Among analogues with a branched side chain only those in which branching occurs at the α -carbon atom show marked activity and one of them, viz. (VI; $R = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) is about 16 times as active as the synthetic tetrahydrocannabinol in the dog test and is at least as active as the best material so far obtained from natural hemp resin. The tetrahydrocannabinol (VI; $R = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$) obtained in the course of the original cannabinol synthesis was, of course, racemic, whereas all physiologically active fractions of the natural drug are strongly laevorotatory. By starting from the appropriate optically active methylcyclohexanone, *d*-tetrahydrocannabinol has been synthesized by the standard route; from the relation between its activity and that of the racemic material it has been deduced that the *l*-form of the compound must be several times more active than the *d*-form². The synthetic substance (VI) is not the only physiologically active tetrahydrocannabinol which exists; it has been shown by ADAMS³ that cannabidiol can be cyclised under acid conditions to yield a mixture of optically and physiologically active tetrahydrocannabinols which presumably differ from one another in the location of the ethenoid linkage and/or stereochemically.

Following the results of these synthetic studies attention has again been focussed on the active fractions of hemp resin. Here great difficulties have been encountered owing to the intractable nature of the ma-

¹ WORK, BERGEL and TODD, *Biochem. J.* 33, 123 (1939).

² ADAMS, HUNT and CLARK, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 196 (1940).

³ JACOB and TODD, *Nature* 145, 350 (1940); *J. chem. Soc.* 649 (1940).

⁴ ADAMS et alii, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 2566 (1940).

⁵ ADAMS, BAKER and WEARN, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 2204 (1940).

⁶ GHOSH, TODD and WILKINSON, *J. chem. Soc.* 1121, 1393 (1940).

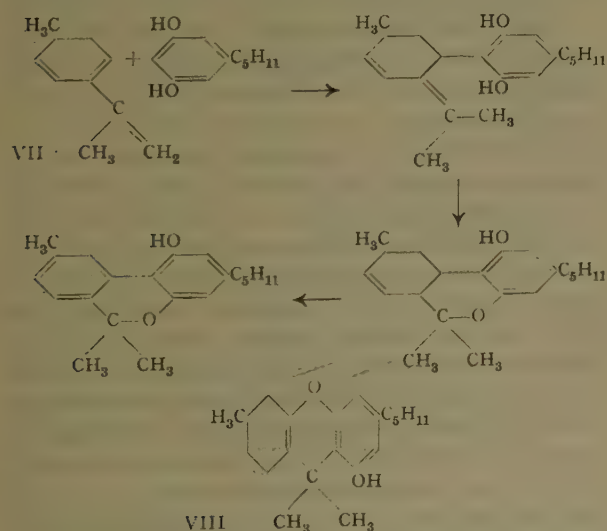
¹ TODD et alii, *J. chem. Soc.* 169, 826 (1941); 286 (1943); ADAMS et alii, *J. Amer. chem. Soc.* 63, 1971, 1973, 1977 (1941); 67, 1534 (1945).

² LEAF, TODD and WILKINSON, *J. chem. Soc.* 185 (1942).

³ ADAMS et alii, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 2402, 2566 (1940).

terial and, despite various claims which have been made from time to time^{1,2}, there is no substantiated instance of a homogeneous crystalline active constituent having been isolated. By repeated fractionation using molecular distillation and chromatographic adsorption a highly active, almost colourless glass can be obtained from Indian hemp resin, which does not appear to undergo further separation into different components by available methods. It analyzes consistently for $C_{21}H_{30}O_2$, contains one double bond and one hydroxyl group, closely resembles synthetic tetrahydrocannabinol in the position of its ultraviolet absorption bands and gives cannabinol in excellent yield on catalytic dehydrogenation. In short, it has the properties of a tetrahydrocannabinol, but in the absence of more rigid evidence the claim of homogeneity made by American workers³ remains doubtful. On spectroscopic evidence obtained with materials of this nature the writer inclines to the view that they are mixtures of tetrahydrocannabinols; the intensity of absorption between 2750 Å and 2800 Å lies between the values expected for synthetic tetrahydrocannabinol and for isomers, in which the double bond is not conjugated with the aromatic ring. However, it would appear to be established that the activity of hemp resin, in rabbits and dogs at least, is to be attributed in the main to tetrahydrocannabinols.

The problem of the origin of plant products is one which inevitably attracts the attention of investigators and a consideration of the formulae of cannabidiol, tetrahydrocannabinol and cannabinol has led the writer to suggest that all these products might originate in the plant from an initial condensation of a terpene derivative with olivetol. A hypothetical scheme of biogenesis based on this view is shown below⁴.



The initial step in the process leads to formation of a cannabidiol type which then undergoes ring closure to an active tetrahydrocannabinol; the latter may then pass by dehydrogenation into the inert cannabinol. This scheme, incidentally, offers a ready explanation of the variation in the composition of resin obtained from hemp grown under different climatic conditions. In the scheme outlined above, the position of the third double bond in the menthatriene (VII) is, of course, purely arbitrary. Some support for the scheme has been provided by a study of the low-boiling terpene fraction of Egyptian hashish which consists mainly of *p*-cymene and methyl-4-isopropenylbenzene¹. If the unstable menthatriene (VII) did exist as an intermediate in the hemp plant, it would be expected to undergo ready conversion by isomerisation to *p*-cymene and by dehydrogenation to methyl-4-isopropenylbenzene, the products actually isolated as the main components of the essential oil of hemp resin.

It would, of course, be interesting to realize this scheme in the laboratory by effecting the initial stage; the conversion of cannabidiol through tetrahydrocannabinol to cannabinol has been accomplished in the course of work already described. Unfortunately, it has not been possible as yet to obtain the necessary methatriene, but a somewhat similar condensation of the readily available pulegone with olivetol in the presence of acidic catalysts does yield a product from which *d*-tetrahydrocannabinol can be isolated in fairly good yield^{2,3}. Accompanying it, in approximately equal quantity, is an isomeric substance showing no hashish activity, when tested in the normal way on dogs or rabbits. This product, like tetrahydrocannabinol, contains one double bond and one hydroxyl group, and its ultraviolet absorption spectrum shows a band of low intensity (no conjugation) in the same position as the tetrahydrocannabinol band, but it yields no cannabinol on dehydrogenation. Available evidence, largely obtained on the corresponding pulegone-orninol condensation product, suggests that this by-product is a xanthene derivative (VIII). It is natural to ask whether compounds of this nature occur in hashish; if the biogenetic scheme above suggested holds good, one might expect this to be so. For the present this must remain an open question, but it is a fact that, in concentrating the active constituents of hemp resins, considerable quantities of inert resinous material are obtained, which show properties very similar to the synthetic product (VIII) and further work may establish the identity of the two.

Since the synthesis of tetrahydrocannabinol was realized, clinical experiments have been carried out both in Britain and in America on this substance and its analogues as well as on highly purified hashish

¹ HAAGEN, SMIT et alii, *Science* **91**, 602 (1940).

² POWELL et alii, *Science* **93**, 522 (1941).

³ WOLLNER, MATCHETT, LEVINE and LOEWE, *J. Amer. chem. Soc.*, **64**, 26 (1942).

⁴ SIMONSEN and TODD, *J. chem. Soc.* 188 (1942).

¹ SIMONSEN and TODD, *J. chem. Soc.* 188 (1942).

² LEAF, TODD and WILKINSON, *J. chem. Soc.* 185 (1942).

³ GHOSH, TODD and WRIGHT, *J. chem. Soc.* 137 (1941).

preparations. It is perhaps too early yet to assess the value of these materials in medicine, but one interesting feature of the experiments is worthy of mention. It has been reported to the writer (Dr. G. TAYLEUR STOCKINGS, private communication) that hashish shows certain effects in man which are not produced by the synthetic materials examined. This is perhaps not surprising when one remembers that the exact relationship between corneal areflexia in rabbits, ataxia in dogs and hashish activity in man has not been established¹, and that the tetrahydrocannabinol fraction represents only a small proportion of the hemp resin. Such findings do, however, emphasize that,

¹ LOEWE, J. Pharmacol. 84, 78 (1945).

although substantial progress has been made in the chemical investigation of hashish, more remains to be done before the problem presented by this remarkable drug can be regarded as completely solved.

Zusammenfassung

Der Autor referiert über die frühere chemische Bearbeitung des Haschischproblems, wobei namentlich die Arbeiten von CAHN (bis 1933) wichtig sind. Die beiden Substanzen Cannabinol und Cannabidiol aus Haschisch sind inaktiv, der Träger der physiologischen Wirkung konnte noch nicht rein dargestellt werden. Synthetische Tetrahydrocannabinole zeigen zum Teil starke Haschischwirkung. Der Autor vermutet, daß die Struktur des natürlichen Wirkungsträgers ähnlich sein wird wie diejenige der aktiven synthetischen Produkte.

L'énergie atomique

Par M. F. JOLIOT-CURIE, Paris

C'est une tâche bien délicate et une lourde responsabilité d'écrire en un bref exposé un sujet déjà si vaste: la libération de l'énergie atomique. Hélas! c'est par le fracas de l'explosion de Hiroshima que cette nouvelle conquête de la science nous fut révélée. En dépit de cette apparition terrifiante, je suis convaincu que cette conquête apportera aux hommes plus de bien que de mal.

Il ne se passe peut-être pas de jour sans que dans les conversations, dans la presse, il ne soit question de la bombe atomique. Une grande excitation règne dans le monde. L'inquiétude s'est emparée de chacun, entretenue par des articles de presse, d'ailleurs souvent fantaisistes, et il faut le reconnaître par les mesures de secret maintenues par les nations réalisatrices. Il est vrai que le président TRUMAN et les savants, en particulier en France, ont déclaré que les découvertes, grâce auxquelles fut réalisée cette arme redoutable, permettaient aussi de libérer, à des fins bienfaisantes, l'immense réserve d'énergie contenue dans les atomes. Enfin notre connaissance déjà profonde de la matière nous permet de conclure que le phénomène explosif dont les éléments de la bombe sont le siège, ne peut se propager aux autres éléments de la planète. Voilà qui est rassurant!

Utilisation à des fins bienfaisantes, sécurité pour le sort de notre planète, tout cela doit concourir à calmer notre inquiétude et nous donner l'espérance d'une nouvelle et rapide libération matérielle, condition nécessaire de notre libération spirituelle. Ce double aspect des applications de la science n'est pas particulier aux domaines qui nous préoccupent aujourd'hui. Les explosifs ordinaires déjà très puissants sont égale-

ment utilisés pour les œuvres de paix et pour la guerre. La biologie pourrait aussi nous fournir des exemples.

Je pense que la grande inquiétude créée par l'apparition de la bombe atomique ne peut que provoquer un grand courant d'idées et de réalisations en faveur d'une bonne utilisation de la science. La pire des catastrophes serait pour l'humanité d'arrêter le développement de la science, rendant celle-ci responsable des guerres et des troubles économiques et d'autres maux encore. La nature elle-même, si de telles mesures étaient prises, se chargerait tôt ou tard de nous faire cruellement sentir cette erreur.

Je voudrais maintenant tenter de retracer les principales étapes des recherches qui ont conduit aux réalisations qui nous intéressent aujourd'hui.

Les cinquante dernières années ont vu l'éclosion de nombreuses découvertes qui nous ont permis d'acquérir une connaissance profonde de la matière. Il faut remonter à la fin du siècle dernier pour voir bouleverser le dogme de l'immutabilité des atomes par les découvertes fondamentales de la radio-activité par HENRI BEQUEREL et les radio-éléments par PIERRE et MARIE CURIE. Certains éléments chimiques comme l'uranium, le radium, se transforment spontanément au cours du temps en d'autres éléments chimiques en libérant de l'énergie emportée par des rayonnements corpusculaires ou semblables aux rayons X. Les radio-éléments sont des sources d'énergie, mais pratiquement inutilisables en raison de leur très faible débit. Quatre cents grammes d'uranium sont équivalents à 160 tonnes de charbon, mais le débit de chaleur dû aux désintégrations des atomes d'uranium est si faible qu'il faudrait attendre quelques milliards d'années

pour obtenir le total d'énergie équivalent à la combustion des 160 tonnes de charbon! Toutefois il est à noter que l'ensemble des radio-éléments naturels dispersés sur notre globe intervient dans le problème des conditions thermiques de la terre.

Ces premiers phénomènes remarquables et les anticipations immédiates dont ils ont été l'objet ont sans doute provoqué une émotion assez semblable à la nôtre à l'annonce de la bombe atomique.

L'emploi judicieux des projectiles émis par les radio-éléments a permis d'abord au savant anglais RUTHERFORD et ensuite à de nombreux chercheurs de définir la structure des atomes et, résultat prodigieusement intéressant, de provoquer artificiellement la transmutation d'éléments chimiques.

Aussi fut créée une chimie des noyaux qui comme la chimie ordinaire des atomes, nécessite le contact intime des réactifs. Le projectile, noyau de l'atome d'hélium émis par un radio-élément naturel, rencontre un noyau d'azote cible et le transforme en noyau d'oxygène tandis qu'un proton du noyau composé est expulsé.

Suivant les cas, de l'énergie est libérée ou absorbée par le processus et l'origine de cette énergie est due à transformation de la matière en énergie ou réciproquement. EINSTEIN et LANGEVIN ont précisé la loi reliant quantitativement masse et énergie dans ces phénomènes dits de matérialisation ou de dématérialisation. Ces phénomènes nucléaires mettent en jeu des énergies des millions, parfois des milliards de fois plus élevées que les phénomènes de la chimie atomique.

Les constituants des noyaux atomiques sont les neutrons et les protons. Autour du noyau minuscule, édifice central, se trouvent distribuées les charges des électrons jusqu'à des distances 100 000 fois plus grandes que le diamètre du noyau.

C'est à partir de 1932 que furent découverts les particules élémentaires, neutrons, électrons positifs, et en 1934 la radio-activité artificielle. La physique française prit une part importante à ces découvertes, en particulier celle de la radio-activité artificielle lui est entièrement due. Jusqu'en 1934 on pensait que les éléments formés dans toutes les transmutations étaient atomes stables existant dans la nature. Mme JOLIOT-CURIE et moi-même nous avons pu montrer que certaines transmutations produisaient des atomes nouveaux radio-actifs n'existant plus sur la terre. Très rapidement après cette découverte, des centaines de radio-éléments artificiels furent créés dans les laboratoires du monde entier et beaucoup d'entre eux ont déjà été utilisés pour étudier divers problèmes de la biologie. L'on peut prévoir qu'ils seront tôt ou tard employés en médecine. Jusqu'en 1941 les quantités d'éléments radio-actifs ou non formés par transmutation étaient extrêmement faibles, impondérables même en utilisant les techniques nouvelles de préparation des faisceaux de projectiles transmutants intenses.

L'énergie libérée par les rayonnements émis est, comme dans le cas des radio-éléments naturels, pratiquement inutilisable.

Toutefois, ici encore, ces réactions sont envisagées dans le domaine de l'astrophysique pour expliquer les températures des étoiles et leur évolution.

Aussitôt après l'annonce de la découverte de la radio-activité artificielle, FERMI, utilisant les projectiles transmutants neutrons pour bombarder l'uranium, obtint une série de radio-éléments artificiels qu'il crut être tous des transuraniens. Des éléments étaient créés, prolongeant la série des éléments connus s'arrêtant jusqu'alors à l'élément uranium dont le noyau est le plus riche en protons. Mais IRÈNE CURIE et SAVITCH d'une part, HAHN et STRASSMAN d'autre part, remarquèrent des singularités dans les propriétés chimiques des radio-éléments formés. HAHN et STRASSMAN, en Allemagne, pour interpréter leurs résultats, émirent fin 1938 l'idée importante que le noyau de l'atome d'uranium entrant en collision avec un neutron pouvait se briser en deux fragments radio-actifs. Aussitôt après, moi-même en France, FRISCH et LISE MEITNER au Danemark, donnèrent indépendamment la preuve objective de cette fragmentation et montrèrent que le phénomène donnait lieu à un dégagement d'énergie considérable à l'échelle atomique environ cent fois supérieure à l'énergie libérée dans les radio-activités ou transmutations, toutefois encore minime à l'échelle humaine. Je signalais dans la note que je publiais en janvier 1939 à l'Académie des sciences que la fragmentation devait être accompagnée de l'émission de neutrons. C'était là une remarque importante qui devait être une des origines des expériences qui ont conduit aux résultats que l'on connaît maintenant. A cette époque le grand physicien danois NIELS BOHR publia une théorie du phénomène de la rupture des noyaux d'uranium.

Avec mes élèves HALBAN et KOWARSKI nous avons entrepris en mai 1939 des expériences qui montrèrent qu'en moyenne environ trois neutrons sont émis lors de chaque fragmentation. D'où l'idée simple suivante: un projectile neutron provoque une première rupture d'un noyau d'uranium dans une grande masse de ce métal, trois neutrons sont émis, projectiles de même nature que le projectile incident. Si plus d'un de ces neutrons provoque à son tour une nouvelle rupture d'un autre noyau d'uranium, on conçoit que les ruptures se propageront dans la masse, leur nombre croissant en progression géométrique. Il s'établit ainsi un processus de réactions nucléaires en chaîne explosive, une véritable épidémie. Les énergies libérées lors des ruptures s'ajoutent et donnent une énergie totale prodigieuse. Plus les projectiles neutrons sont lents, plus ils ont des chances de provoquer des ruptures. Pour ralentir les neutrons, on introduit dans la masse d'uranium des blocs de substances constituées d'atomes légers, contre lesquels les neutrons perdent leur vitesse

sans être capturés, comme des billes de billard se rencontrant. En définitive, une grande masse d'uranium pur dans laquelle sont convenablement disposés des blocs ralentisseurs de neutrons constitue une machine telle qu'un premier neutron s'y arrêtant déclenche la réaction explosive. Pour diminuer la masse d'uranium on ajoute à celle-ci une certaine quantité d'éléments lourds spécialement préparés qui favorisent l'explosion. L'équipe française de chercheurs trouva le principe de freinage permettant d'arrêter le développement des réactions avant l'explosion en vue de l'utilisation pratique de la chaleur dégagée dans la masse. Il suffit, à cet effet, d'introduire périodiquement dans la machine des lames de matière absorbant les neutrons. Notre équipe à laquelle s'était jointe FRANCIS PERRIN, entreprit des expériences et des calculs théoriques qui permirent de vérifier le bien-fondé des principes ci-dessus. Des matériaux précieux accumulés avant la guerre et pendant la guerre, grâce au Ministère de l'armement et à l'action personnelle de M. DAUTRY, permirent de construire des éléments de machine à uranium et donnèrent la certitude de la possibilité de fonctionnement pratique et des brevets furent pris par les inventeurs au nom du Centre national de la Recherche scientifique, organisme d'état.

Lors de l'effondrement militaire, HALBAN et KOWARSKI, d'accord avec moi, quittaient la France munis d'ordre de mission du Ministère de l'armement pour se rendre en Angleterre. Je leur confiai les documents et le stock du produit le plus précieux dont j'avais la responsabilité. Il est à noter que ce produit avait pu être obtenu pendant les hostilités grâce à l'action intelligente et courageuse de plusieurs officiers, envoyés en mission spéciale par le Ministère de l'armement.

C'est à l'aide de ce produit que les réalisations ont pu être continuées en Angleterre par HALBAN et KOWARSKI auxquels se sont associés des savants anglais. Ce n'est que beaucoup plus tard que les Américains entreprirent les fabrications à une échelle gigantesque, ce qui leur a permis d'obtenir les résultats actuellement connus.

On savait déjà en 1940 que parmi les atomes de masse différente qui constituent l'élément chimique uranium, c'était celui contenant 235 particules qui était le plus efficace et qui, si l'on réussissait à le séparer de l'ensemble, serait susceptible d'être employé pour réaliser une bombe explosive d'une puissance prodigieuse. On pouvait calculer qu'elle serait équivalente à des dizaines de milliers de tonnes des explosifs les plus puissants. Enfin, on avait précisé la puissance considérable des machines dans lesquelles on procéderait au contrôle de la libération de l'énergie.

Ce sont sur ces principes que les équipes anglaises puis américaines réalisèrent d'une part les machines, d'autre part les bombes à uranium 235, l'état de guerre

les orientant à concentrer principalement leurs efforts vers cette dernière application.

Nous ne pouvons nous empêcher d'admirer l'effort de recherche et de construction qui a été fait par les Américains, ainsi que la valeur des savants et techniciens réalisateurs. Les chiffres suivants sont évocateurs de cet effort. L'un des centres occupe une surface de 500 kilomètres carrés et est entouré d'une zone contrôlée de 10 000 kilomètres carrés; 100 000 ouvriers et techniciens y travaillèrent. Au total une somme de 100 à 200 milliards de francs a été nécessaire au financement du programme. Mais le seul résultat n'est pas la réalisation des bombes; des machines ou piles, sources puissantes d'énergie ont été construites. Dans ces machines se trouvent concentrés les éléments formés par les fragmentations des atomes d'uranium. Le rayonnement prodigieux de neutrons dont elles sont le siège transforme une partie des atomes d'uranium par simple capture de neutrons en transuraniens — comme le neptunium et le plutonium, ce dernier étant un élément avec lequel on peut réaliser des bombes. Ce sont des kilogrammes d'éléments nouveaux que l'on peut séparer de l'uranium ayant servi dans les machines. Sans doute c'est par l'utilisation de ces radio-éléments que seront obtenues les applications les plus fécondes et qui auront en outre pour conséquence d'abaisser le prix de revient du kilowatt libéré. Notre imagination nous permet déjà d'envisager de nombreuses applications pacifiques (chimie, biologie, médecine), des machines et même des bombes, transformation du profil des terrains, création artificielle des pluies, etc.

Les savants sont conscients de leur responsabilité pour ces applications et ils préfèrent envisager leur aspect pacifique plutôt que leur aspect militaire. Ils sont contre les mesures de secret qui ne peuvent que conduire à une course aux armements scientifiques, à une guerre plus meurtrière encore. C'est pourquoi ils demandent à intervenir dans les discussions concernant ces questions dans leur pays et entre les nations.

En France, nous pouvons faire l'effort nécessaire pour construire les machines et apporter notre contribution aux progrès industriels qu'elles permettent. Le général DE GAULLE a fait créer un commissariat spécial à l'énergie atomique qui pourra, grâce aux savants et techniciens dont dispose notre pays, et en particulier aux professeurs PIERRE AUGER, FRANCIS PERRIN, nous permettre de rattraper le retard et d'obtenir des résultats nouveaux. Tout cela doit concourir à faire participer la France aux discussions internationales sur ces questions.

En attendant nous travaillons avec ardeur, nous aurons la satisfaction de contribuer à la renaissance de notre patrie en conservant l'espoir que bientôt avec les savants des autres pays nous participerons de toutes nos forces au maintien de la paix dans le monde.

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. — Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Per i comunicati provvisori è responsabile solo l'autore. — The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Über den differentialdiagnostischen Wert der Piotrowski-Zeichen und anderer Zeichengruppen im Rorschach-Versuch

Z. PIOTROWSKI¹ hat an einer Gruppe von 18 Patienten mit organischen Psychosen² und an 15 Nichtpsychotikern³ 10 RORSCHACH-Zeichen ausgearbeitet, von denen das Vorhandensein von 5 in einem Protokoll die Diagnose auf organische Psychose wahrscheinlich machen soll. I. TARCSAY⁴ hat diese Zeichen an 45 Patienten der Budapester Klinik für Nerven- und Geisteskrankheiten nachgeprüft und etwas modifiziert. Sie findet, daß die modifizierten Zeichen die Unterscheidung zwischen den organischen wie den endogenen Psychosen einerseits und den Nichtpsychotikern (Psychopathen, Neurotikern und Gesunden) andererseits mit hoher Wahrscheinlichkeit gestatten. Da die Ergebnisse beider Autoren an einem verhältnismäßig kleinen Material gewonnen sind, und da vor allem Kontrolluntersuchungen an größeren Gruppen von Nichtpsychotikern fehlen, haben wir die Psychosezeichen in der Modifikation von TARCSAY an einer Anzahl von Patienten unserer Anstalt untersucht, nämlich an 105 genuinen Epileptikern und 50 Schizophrenen (als Psychotikern) sowie an 50 Psychopathen und 22 Neurotikern (als Nichtpsychotikern). Die meisten Unterformen und beinahe alle Stadien und Schweregrade der verschiedenen Krankheitskreise wurden wahllos erfaßt⁵. Die Protokolle waren von mehreren Ärzten der Anstalt aufgenommen worden, wurden aber alle vom Verfasser einheitlich ausgewertet. Wir haben mit Absicht unsere Psychotiker nicht Normalen, sondern Psychopathen und Neurotikern gegenübergestellt, da die Differentialdiagnose zwischen diesen Gruppen uns praktisch klinisch am meisten beschäftigt.

¹ ZYGMUNT PIOTROWSKI: «On the Rorschach Method and its Application in Organic Disturbances of the Central Nervous System». Rorschach Research Exchange I 1936—37, 23—39.

² «18 organic cases with involvement of the brain cortex», worunter, wie wir der Arbeit entnehmen, sich auch Epileptiker befanden. Die genauen Diagnosen sind nicht angeführt.

³ «10 cases with non-cerebral disturbances of the central nervous system and 5 cases of conversion hysteria.» Die Diagnosen der nichtzerebralen Fälle sind nirgends erwähnt und ihre Natur ist unklar.

⁴ ISABELLA TARCSAY: Grundriß der Psychodiagnostik, II. Teil, Kap. 2 (Rascher, Zürich 1944).

⁵ Nur sicher diagnostizierte, komplikationslose Fälle wurden verwendet. Wir haben die im Anstaltsmaterial so häufige und kaum auszuschaltende Deblilität nicht als Komplikation aufgefaßt, wohl aber alle schwereren Schwachsinngrade.

Die Psychosezeichen nach PIOTROWSKI-TARCSAY sind:

I. Weniger als 20 Antworten im ganzen Protokoll (nach PIOTROWSKI weniger als 15).

II. Mehr als durchschnittlich $\frac{3}{4}$ Minute Zeit pro Antwort.

III. Weniger als 2 Bewegungsantworten.

IV. Farbnennungen (in dem von RORSCHACH angegebenen Sinn).

V. Formprozent unter 70.

VI. Weniger als 25 % Vulgardeutungen.

VII. Perseveration: «Die Wiederholung bestimmter Antworten oder das mechanische Wiederauftauchen derselben Deutung bei verschiedenen Tafeln.»

VIII. Inhaltsarmut, wenn nämlich «der Kranke sich bewußt ist, daß seine Deutungen nicht dem Klecks entsprechen, und daß er nichtsdestoweniger außerstande ist, diese inhaltlich ungenügenden Antworten nicht auszusprechen, bzw. sie zu verbessern».

IX. Verlegenheit: die Versuchspersonen zeigen sich «unsicher in bezug auf ihre eigenen Deutungen, ... fragen ... , ob sie gut geantwortet haben oder versuchen zu beweisen, daß ihre Antwort die einzig richtige sei».

X. Eigenbeziehungen, subjektiver Bezug der Deutung auf die eigene Person (PIOTROWSKI benützt als zehntes Zeichen die mechanische Anwendung von «Lieblingsausdrücken» in den Antworten oder Bemerkungen der Versuchsperson).

Unsere Ergebnisse sind in nebenstehender Tabelle zusammengefaßt, in welcher zum Vergleich auch die PIOTROWSKIS und TARCSAYS angeführt sind. Als «positive» Diagnose auf Psychose gilt das Vorhandensein von 5 oder mehr Zeichen in einem Protokoll.

Wir sehen, daß die Zeichen eine «positive» Diagnose in einem befriedigenden Prozentsatz von Psychosefällen gestatten, daß aber die RORSCHACH-Zeichendiagnose bei Nichtpsychotikern und vor allem bei Neurotikern viel zu häufig «positiv» ausfällt, als daß die Zeichen zur Differentialdiagnose im Einzelfall brauchbar wären. An Einzelbefunden ist besonders zu erwähnen, daß nach unseren Untersuchungen die Farbnennung (Zeichen IV) bei Epileptikern, im Gegensatz zur Ansicht RORSCHACHS¹, kein besonders häufiges Merkmal zu sein scheint. Ferner erweist sich Zeichen X (Eigenbeziehungen) als statistisch sehr wenig brauchbar.

¹ HERMANN RORSCHACH: Psychodiagnostik, 3. Aufl., S. 30 (Huber, Bern 1937).

Psychosezeichen nach PIOTROWSKI-TARCSAY

	Psychotiker					Nichtpsychotiker				
	Unsere Untersuchungen			PIOTROWSKI ¹	TARCSAY ²	Unsere Untersuchungen			PIOTROWSKI ³	TARCSAY
	Gen. Epi.	Schizo-phrenie	Epi. u. Schizo.			Psycho-pathie	Neu-rose	Psy. u. Neur.		
Zahl der Fälle	105	50	155	18	30	50	22	72	15	15
Häufigkeit der Zeichen in Prozent										
I	38	54	43	67	37	56	64	58	13	0
II	94	74	88	78	80	80	82	81	26	7
III	89	86	88	94	85	80	77	79	53	27
IV	3	14	6	44	63	4	5	4	0	20
V	91	84	89	72	82	56	82	64	0	27
VI	86	92	88	56	82	60	64	61	27	47
VII	79	54	71	83	88	28	41	32	33	7
VIII	57	54	56	44	60	16	32	21	0	7
IX	55	64	57	39	52	26	59	36	7	33
X	12	16	13	—	60	8	23	12	0	13
Durchschnittliche Häufigkeit der Zeichen	6,1	6,0	6,1	6,2	6,9	4,2	5,6	4,5	1,5	1,8
Prozent der «positiv» diagnosti-zierten Fälle	86	84	82	94	97	32	73	45	0	0

Wir haben am gleichen Versuchsmaterial die von TARCSAY selbst angegebenen Schizophreniezeichen und die von ihr zitierten Neurosezeichen nach MIALE und HARROWER-ERICKSON⁵ nachgeprüft, welche ähnlich wie die PIOTROWSKI-Zeichen die Diagnose der entsprechenden Zustände nach dem Vorhandensein einer bestimmten Anzahl Zeichen im RORSCHACH-Protokoll ermöglichen sollen. Die Schizophreniezeichen geben eine «positive» Diagnose in bloß 10% der wirklichen Schizophreniefälle, die Neurosezeichen in 14% der Neurosen, und der differentialdiagnostische Wert beider Zeichen-gruppen liegt ebenfalls weit unter dem der Psychose-zeichen. Eine ausführliche Darstellung unserer Ergeb-nisse betreffend alle drei Zeichengruppen ist für später vorgesehen.

K. W. BASH

Schweizerische Anstalt für Epileptische, Zürich, den 19. Oktober 1945.

Summary

I. Tarcsay's modification of Piotrowski's ten Rorschach signs for the diagnosis of organic and endogenous psychoses was tested on the Rorschach records of 105 genuine epileptics, 50 schizophrenics, 50 psychopaths, and 22 neurotics. The signs were found to give a positive diagnosis of psychosis in about 80% of the

¹ «18 organic cases with involvement of the brain cortex», wor- unter, wie wir der Arbeit entnehmen, Epileptiker sich auch be- fanden. Die genauen Diagnosen sind nicht angeführt.

² Darunter 15 Schizophrenien, 10 organische Psychosen ver- schiedener Art und 5 Manisch-Depressive.

³ «10 cases with non-cerebral disturbances of the central nervous system and 5 cases of conversion hysteria.» Die Diagnosen der nichtzerebralen Fälle sind nirgends erwähnt und ihre Natur ist unklar.

⁴ Darunter 5 Normale, 5 Neurosen und 5 Psychopathien.

⁵ F. R. MIALE and M. R. HARROWER-ERICKSON: «Personality Structure in the Psychoneuroses». Rorschach Research Exchange IV 1940, 71—76. Zitiert bei TARCSAY, S. 335/336.

true cases of psychoses, but also in 45% of the psy- chopaths and neurotics, so that they hardly can be used for differential diagnosis. Tarcsay's schizophrenia signs and the neurosis signs of Miale and Harrower- Erickson proved to have still less diagnostic value.

Hydrodynamisches

Ähnlichkeitsprinzip zur Bestimmung von Gel- strukturen aus Durchströmungsversuchen

Es ist bekannt, daß Flüssigkeiten bei leichtem Über- druck durch Gelschichten nur langsam hindurchsickern, trotzdem ein Gel zur Hauptsache aus Quellungsmittel und meist nur zu wenigen Prozenten aus dem eigent- lichen Gelgerüst besteht.

Der Filtrationswiderstand beruht auf dem hohen Auf- teilungsgrad eines Gels. Dies ist leicht am Beispiel eines durch Aufquellen von vulkanisiertem Kautschuk in Benzol erhaltenen Gels ersichtlich. Es ist anzunehmen, daß ein solches Gel ein räumliches Netzwerk watte- bauschähnlich ineinandergeknäuelter Fadenmoleküle darstellt. Trotzdem das Eigenvolumen der Fadenmole- küle nur einen kleinen Bruchteil des Volumens des knäuelartigen Gebildes darstellt, sind die zwischen den einzelnen Fäden liegenden Hohlräume so klein, daß der Flüssigkeitsdurchtritt stark behindert wird. Wäre der Kautschuk nicht bis zu einzelnen Fadenmolekülen, sondern nur bis zu Strängen gruppenweise assoziierter Fadenmoleküle aufgeteilt, so wären (bei gleicher Kon- zentration des Gels an Kautschuk) die zwischen den einzelnen Molekülsträngen vorhandenen Hohlräume größer und es müßte bei gleichem Überdruck ein ras- cherer Durchtritt von Flüssigkeit stattfinden. Dies läßt erkennen, daß die Messung der Filtriergeschwindig- keit eine aussichtsreiche Methode zur Bestimmung des

Aufteilungsgrades und damit der Struktur eines Gels darstellen kann. Auf diese Tatsache wurde vor einiger Zeit hingewiesen¹; kurz darauf sind entsprechende Versuche von PALLMANN und DEUEL² mitgeteilt worden.

Denken wir uns eine homogene Gelschicht vom Querschnitt F und von der Höhe H , so ist das sekundlich durch die Schicht hindurchgepreßte Flüssigkeitsvolumen dv/dt (in cm^3/sec) aus hydrodynamischen Gründen (laminare Strömung der Flüssigkeit im Innern des Gels) gleich:

$$\frac{dv}{dt} = \Gamma \frac{F \Delta p}{H \eta}, \quad (1)$$

wobei Δp der Druckabfall in der Gelschicht (in Dyn/cm^2) und η die Viskosität der Flüssigkeit (in Poise) darstellt. Der Proportionalitätsfaktor Γ (Durchlässigkeitskoeffizient) ist im allgemeinen allein von der Struktur des Gels, das heißt von der geometrischen Beschaffenheit des Gelgerüsts^{3,4} abhängig und kann daher bei bekannter Struktur nach den Prinzipien der Hydrodynamik berechnet werden.

Dieser Weg führt aber in allen praktisch vorkommenden Fällen auf große Schwierigkeiten. Viel einfacher ist es, den Weg zu beschreiten, der in der erwähnten Arbeit¹ zur Auffindung der Reibungskonstanten und des Durchspülungsgrades gelöster Fadenmoleküle geführt hat.

Auf Grund des damals zur Anwendung gebrachten hydrodynamischen Ähnlichkeitsprinzips zeigt sich nämlich, daß der Durchlässigkeitskoeffizient Γ_{Gel} beliebig komplizierter Gelstrukturen aus dem experimentell bestimmten Durchlässigkeitskoeffizienten Γ_{Mod} eines porösen Materials berechnet werden kann, dessen porenbildendes Gerüstwerk eine geometrisch ähnliche Vergrößerung des entsprechenden Gelgerüsts darstellt (Beispiel: Watteschicht von entsprechendem Packungsgrad im Falle des betrachteten Kautschukgels, Schicht ungeordnet durcheinanderliegender Glasstäbchen im Falle eines aus submikroskopischen Kristallnadeln gebildeten Gels).

Das hydrodynamische Ähnlichkeitsprinzip, welches auf der Überlegung beruht, daß die gesamten Strömungsverhältnisse in einer beliebigen, von Flüssigkeit durchflossenen Anordnung sich gleichbleiben, wenn die Anordnung einer allseitig isotropen Vergrößerung oder Verkleinerung unterworfen wird, führt nämlich unter Berücksichtigung von (1) zur Aussage, daß:

$$\Gamma_{\text{Mod}} = \alpha^2 \Gamma_{\text{Gel}} \quad (2)$$

ist, wobei α den linearen Vergrößerungsfaktor der Modellstruktur gegenüber der Gelstruktur darstellt.

Der Durchlässigkeitskoeffizient Γ geometrisch ähnlicher Gelstrukturen ist nach Gleichung (2) dem Quadrat einer linearen Abmessung der Gelbausteine, also, im Spezialfall wattebauschähnlicher Strukturen, dem Querschnitt f eines einzelnen, das Gelgerüst aufbauenden Fadens proportional. Der Proportionalitätsfaktor

¹ Siehe Referat über einen von H. KUHN an der Tagung der Schweiz. chem. Gesellschaft am 1. September 1945 in Freiburg gehaltenen Vortrag in der Schweiz. Chem.-Ztg. 28, 373 (1945).

² H. PALLMANN und H. DEUEL, Exper. I, 325 (1945).

³ Unter Gelgerüst verstehen wir das vom Gelbildner gebildete Netzwerk, einschließlich der eventuell daran gebundenen Lösungsmittelmoleküle.

⁴ Im Falle von Hydrogelen mit ionisierbaren Stellen im Gelgerüst ist Γ nicht mehr allein von der geometrischen Beschaffenheit des Gelgerüsts, sondern ebenso von den elektrostatischen Wechselwirkungskräften zwischen Gelgerüst und den im Porenraum vorhandenen Gegenionen abhängig. Wir sehen im folgenden von der Berücksichtigung dieses komplizierteren Sonderfalls ab.

ist nur noch vom Packungsgrad, also vom Volumenbruch φ der das Gelgerüst bildenden Substanz abhängig. Seine Größe kann im Spezialfall watteähnlicher Gelstrukturen aus Durchströmungsversuchen an Watteschichten oder Schichten zusammengeknäuelter dünner Metalldrähte bekannten Querschnitts ermittelt werden. Solche Versuche haben gezeigt, daß in dem untersuchten Bereich ($\varphi \leq 0,1$) gilt:

$$\Gamma = \frac{f}{\varphi(6,5 + 515\varphi)} \quad (3)$$

(wattebauschähnliche Strukturen).

Gleichung (3) gestattet, aus einer Messung des Durchlässigkeitskoeffizienten Γ (angegeben in cm^2) eines Gels von wattebauschähnlicher Struktur den Querschnitt f (in cm^2), bzw. die mittlere Dicke der das Gel aufbauenden Molekül- bzw. Mizellarfäden zu berechnen.

Versuche von Herrn E. WALKER mit Pfropfen aus Gelatine, die mit Formaldehyd versteift wurde, ergaben beispielsweise für ein 5%iges Gelatinegel eine Fadendicke von $30 \cdot 10^{-8}$ cm. Da ein einzelner Proteinfaden kaum einen größeren mittleren Durchmesser als $10 \cdot 10^{-8}$ cm aufweisen wird, ist zu schließen, daß das untersuchte Gelatinegel ein Netzwerk einzelner (aus beispielsweise 10 assoziierten Molekülfäden bestehender) Fadenmolekülbündel darstellt. Ähnliche Schlußfolgerungen können aus den erwähnten Versuchen von PALLMANN und DEUEL gezogen werden.

Anschließend sei bemerkt, daß nach den beschriebenen Gesichtspunkten neben Aussagen über die Struktur der eigentlichen Gele, Aussagen über die ultrazentrifugale Sedimentationskonstante s_{konz} von Fadenmolekülen in relativ konzentrierter Lösung gemacht werden können. Die einzelnen Fäden sind in genügend großer Konzentration watteartig ineinander verfilzt; sie sedimentieren nicht, wie in verdünnten Lösungen, als Einzelindividuen, sondern der gesamte Molekülkomplex sedimentiert wie ein Wattebausch als Ganzes. Auf Grund der beschriebenen Modellversuche mit Watteschichten kann gefolgert werden, daß

$$s_{\text{konz}} = \frac{f(1 - \varrho \cdot v_{\text{part}})}{\eta v_{\text{part}}(6,5 + 515\varphi)} \quad (4)$$

ist, wobei v_{part} das partielle spezifische Volumen und φ der Volumenbruch der gelösten hochmolekularen Substanz, ϱ die Dichte und η die Viskosität des Lösungsmittels darstellt. Nach Gleichung (4) ist s_{konz} in Übereinstimmung mit der Erfahrung vom Querschnitt f , nicht aber vom Polymerisationsgrad der Fäden abhängig. Die Gleichung gestattet, aus einer Sedimentationsmessung in relativ konzentrierter Lösung den Querschnitt f bzw. die Dicke der Molekülfäden zu bestimmen. Messungen von MOSIMANN¹ ergeben beispielsweise für Nitrozellulosefäden (plus daran gebundene Lösungsmittelmoleküle) eine Dicke von $12 \cdot 10^{-8}$ cm. Dieser Wert ist, wie zu erwarten, etwas größer als der Zahlenwert, welcher aus röntgenometrischen Daten als mittlerer Querdurchmesser Lösungsmittelfreier Nitrozellulosefäden folgt ($8 \cdot 10^{-8}$ cm).

HANS KUHN

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Basel, den 30. Dezember 1945.

Summary

The permeability of jellies of known structure can be determined by experiments on models by application of a principle of hydrodynamical similarity.

¹ H. MOSIMANN, Helv. chim. acta 26, 61 (1943).

The Molecular Composition of a Photographic Fixing Bath

From dialysis experiments H. BRINTZINGER and W. ECKARDT¹ found that in sodium thiosulphate solutions of not too great concentration the silver formed ions of molecular weight about 440. They believed their formula to be $\text{Ag}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2^{2-}$. O. SCHMITZ-DUMONT and E. SCHMITZ² found from potentiometric measurements that the formula should be $\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2^{3-}$.

We have improved this investigation, keeping the ion activity coefficients approximately constant by adding 2 n NaClO_4 . The result was, that at thiosulphate concentrations between 0,01 and 0,5 Mol/litre and total silver concentrations between 0,001 and 0,05 two complex ions occurred, viz. $\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2^{3-}$ and $\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_3^{5-}$ with complex constants

$$\begin{aligned} [\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2^{3-}]/[\text{Ag}^+][\text{S}_2\text{O}_3^{2-}]^2 &= 0,61 \cdot 10^{13} \text{ and} \\ [\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_3^{5-}]/[\text{Ag}^+][\text{S}_2\text{O}_3^{2-}]^3 &= 1,15 \cdot 10^{13}. \end{aligned}$$

At the lowest thiosulphate and highest silver concentrations mentioned also the complex ion $\text{Ag}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2^{2-}$ occurred. Its constant was of the order of magnitude

$$[\text{Ag}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2^{2-}]/[\text{Ag}^+]^2[\text{S}_2\text{O}_3^{2-}]^2 = 1 \cdot 10^{22}.$$

The temperature was 25° C.

The distribution of the silver on the two first mentioned ions is:

$[\text{S}_2\text{O}_3^{2-}]$	0,01	0,02	0,05	0,1	0,2	0,5	1,0	2,0 Mol/l
$[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2^{3-}]$	98,2	96,4	91,5	84	73	52	35	21 %
$[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_3^{5-}]$	1,84	3,60	8,55	15,7	27	48	65	79 %

In ordinary fixing baths, where the perchlorate is lacking, the numerical values would be altered.

ARNE ÖLANDER, OVE ADELSON

University of Stockholm, Dept. of Chemistry, Stockholm, January 7, 1946.

Zusammenfassung

In Thiosulfatlösungen von mäßiger Stärke bildet Silber die zwei Ionen $\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2^{3-}$ und $\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_3^{5-}$, deren Komplexkonstanten bestimmt wurden.

¹ Z. anorg. Ch. 231, 327 (1937).

² Z. anorg. Ch. 247, 35 (1941).

Hypoxanthin, ein Zusatzwachstumsfaktor für Mucorineen

Nachdem gezeigt wurde, daß Hypoxanthin für den Schimmelpilz *Phycomyces Blakesleeana* einen zeitlich begrenzt wirkenden Zusatzwachstumsfaktor darstellt^{1,2}, der die Sporenkeimung beschleunigt, und in Gegenwart von Aneurin ein anfängliches Mehrwachstum bewirkt, wurde untersucht, ob diese Substanz auch auf auxo-autotrophe Mucorineen eine Wirkung ausübt.

Fünf verschiedene Mucorineen (*Abidia coerulea*, *Mucor mucedo*, *Rhizopus nodosus*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus suinus*) wurden untersucht. Die Pilze wurden auf je 25 cm³ Coonscher Nährlösung (3% Glukose, 1% Asparagin, 1,5% KH_2PO_4 , 0,5% MgSO_4) in 150 cm³ Erlenmeyer-Kolben gezüchtet. Die eine Hälfte jeder

¹ ROBBINS und KAVANAGH, Proc. nat. Acad. of Sci. 28, 4—7 (1942).

² HURNI, Z. Vitaminf. 16, 69—80 (1945).

Versuchsserie erhielt 20 γ Hypoxanthin pro Kolben. Beimpft wurden die Kulturen mit gleichen Mengen einer homogenen Sporensuspension. Da die Hypoxanthinwirkung sich zu Beginn der Kultur am deutlichsten ausdrückt, zu dieser Zeit aber noch wenig Myzel gewachsen ist, wurde bis zum 4. Kulturtag das Trockengewicht aus je 20, nachher aus 10 Kulturen ermittelt. Die Förderung oder Hemmung durch Hypoxanthin

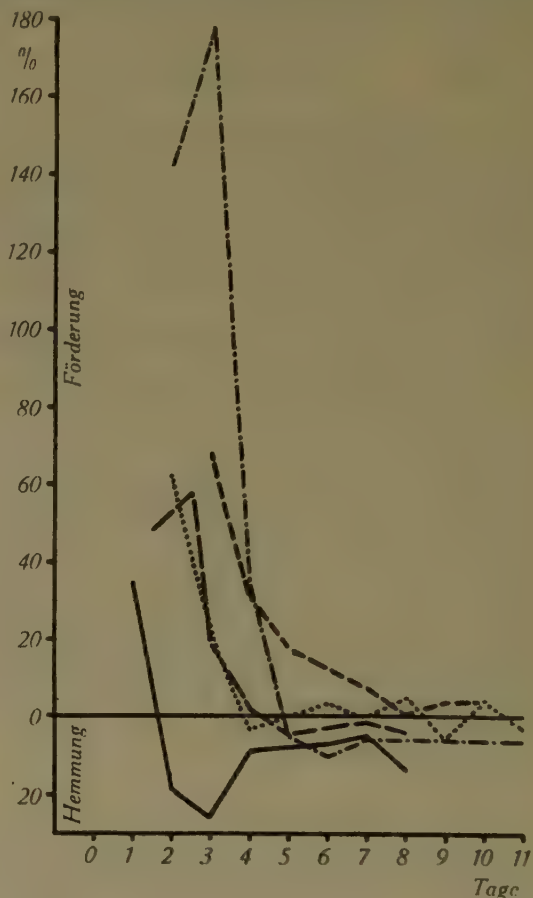


Abb. 1. Anfängliche Förderung des Wachstums von Mucorineen durch Zusatz von 20 Hypoxanthin pro Kultur.

--- *Abidia coerulea* --- *Mucor mucedo* — *Rhizopus nodosus*
..... *Rhizopus oryzae* — *Rhizopus suinus*.

wurde in Prozent gegenüber den Kontrollkulturen ohne Hypoxanthin berechnet. Aus Abbildung 1 ist ersichtlich, daß die untersuchten Mucorineen sich gleich verhalten wie *Phycomyces*. Alle zeigen eine deutliche anfängliche Beschleunigung des Wachstums durch Hypoxanthin. Zwischen dem 4. bis 6. Tag wird dieser Vorsprung durch die Kontrollkulturen wieder eingeholt.

Gleich wie bei *Phycomyces*¹ wird diese anfängliche Beschleunigung des Wachstums durch Hypoxanthin, bereits durch eine Beschleunigung der Sporenkeimung bewirkt, wie durch Auszählen der gekeimten Sporen im hängenden Tropfen in 3%iger Glukoselösung mit und ohne Zugabe von Hypoxanthin ermittelt wurde (Abb. 2).

Aus den Resultaten ist zu schließen, daß Hypoxanthin nicht nur für *Phycomyces Blakesleeana* (auxo-heterotroph), sondern auch für *Abidia coerulea*, *Mucor mucedo*, *Rhizopus nodosus*, *Rhizopus oryzae* und *Rhizopus*

¹ HURNI, Z. Vitaminf. 16, 69—80 (1945).

suinus (auxo-autotroph), wahrscheinlich für die ganze Familie der Mucorineen, als zeitlich begrenzt wirkender *Zusatzwachstumsfaktor* zu betrachten ist.

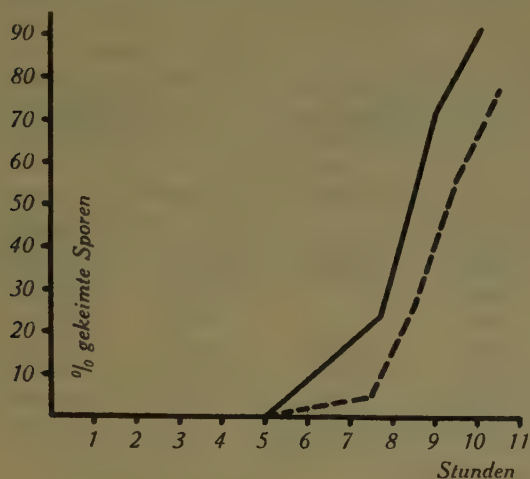


Abb. 2. Sporenkeimung von *Rhizopus nodosus*.

— mit Hypoxanthin — — ohne Hypoxanthin.

Der Firma Hoffmann-La Roche & Co., Basel, sei für die freundliche Überlassung von Hypoxanthin bestens gedankt:

HANS HURNI

Botanisches Institut der Universität Bern, den 9. Januar 1946.

Summary

In case of *Absidia coerulea*, *Mucor mucedo*, *Rhizopus nodosus*, *Rhizopus oryzae* and *Rhizopus suinus* (auxo-autotroph), Hypoxanthine effects, as well as in case of *Phycomyces Blakesleeana* (auxo-heterotroph), by acceleration of the germinating of the spores a temporary increased growth in contrary to controls without this additional growth factor.

Microméthode potentiométrique pour la détermination de la cholinestérase

L'actualité du problème de la cholinestérase a suscité l'idée de l'élaboration d'une méthode exacte, pratique et simple pour la détermination de la teneur en cholinestérase du sérum sanguin ou des tissus en se basant sur la vitesse d'hydrolyse de l'acétylcholine. La littérature (R. AMMON¹) nous renseigne sur toute une série de méthodes. Parmi celles-ci, citons celles de F. HEIM et A. FAHR; O. LOEWI et E. NAVRATIL; LINDESTROM, LANG et HOLTER; E. STEDMAN et E. STEDMAN; M. RINKEL et M. PIJOAN; RENSHAW et BACON; E. STEDMAN, E. STEDMAN et L. H. EASSON; E. STEDMAN, E. STEDMAN et A. C. WHITE; B. VAHLQUIST, G. E. HALL et C. C. LUCAS; D. GLICK; N. O. ABDON et B. UVNÄS.

La méthode de E. STEDMAN, E. STEDMAN et A. C. WHITE² qui nous a servi de base pour l'élaboration de la méthode décrite dans la précédente note, manque dans certains cas (solutions colorées) d'exactitude à cause de la mesure du pH à l'aide d'un indicateur co-

lorimétrique. Nous avons transformé cette méthode en une méthode potentiométrique générale en utilisant l'électrode d'antimoine pour la mesure du pH.

Description de la méthode:

La figure 1 donne un schéma de l'appareil utilisé. Dans un vase à double paroi de 30 cm³ de volume, on introduit 20 cm³ d'eau bidistillée et 0,2 cm³ d'une solution de chlorhydrate d'acétylcholine à 25%. Un petit agitateur remue la solution d'une manière constante, tandis que le même moteur fait fonctionner une petite pompe qui renouvelle l'eau tiède (30° C) dans le capuchon extérieur du vase. Un thermorégulateur décrit par un de nous¹, une chaufferette et un thermomètre électrique assurent la constance de la température de l'eau.

La partie inférieure du vase est munie de part et d'autre d'une ouverture. Celles-ci laissent passer les électrodes d'antimoine et de calomel (l'électrode de calomel est indirectement mise en contact avec la solution à l'aide d'une pierre ponce). Les deux électrodes sont reliées à un potentiomètre. Celui-ci permet de suivre le pH de la solution à examiner. En effet, suivant

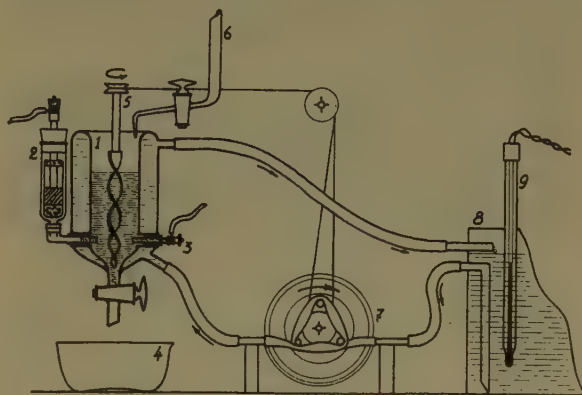


Fig. 1. Schéma de l'appareil pour la détermination de la cholinestérase.

- 1 Vase de réaction à double parois.
- 2 Electrode de calomel.
- 3 Electrode d'antimoine.
- 4 Récipient.
- 5 Agitateur.
- 6 Micro-burette graduée au 1/100 cm³.
- 7 Moteur synchrone faisant ± 100 tours à la minute activant la pompe de l'eau tiède et l'agitateur.
- 8 Réservoir d'environ 4 litres contenant l'eau tiède.
- 9 Thermomètre à contact relié au thermorégulateur et à la chaufferette pour maintenir la température de l'eau à 30° C.

les constatations et calculs de KOLTHOFF et HARTONG², on retrouve comme potentiel entre l'électrode d'antimoine et l'électrode de calomel normal en milieu alcalin un potentiel de:

$$E = 0,0009 + 0,0536 \text{ pH } (14^{\circ} \text{ C})$$

pour un pH:8 auquel E. STEDMAN, E. STEDMAN et A. C. WHITE travaillent, on trouve:

$$E = 0,0009 + 0,0536 \cdot 8 = 0,4297 \text{ V}$$

Ce chiffre est légèrement modifié à 30° C, suite à la variation de la température (la formule étant élaborée à 14° C) et suite à un potentiel de contact qui se manifeste

¹ R. AMMON, Ergebn. der Enzymforsch. 9, 35 (1943); Pflügers Arch. 233, 486 (1935).

² E. STEDMAN, E. STEDMAN et A. C. WHITE, Biochem. J. 27, 1056 (1933).

¹ A. L. DELAUNOIS, Proc. physiol. Soc., J. Physiol. 96, (1939).

² KOLTHOFF et HARTONG, Rec. trav. chim. Pays-Bas, 1925, 113.

entre l'électrode de calomel et le fil conducteur qui est en cuivre. Avant chaque série de déterminations, on introduit dans le vase, un tampon au borate de pH 8 et on détermine au potentiomètre la tension électrique qui se produit entre l'électrode de calomel et l'électrode d'antimoine. Connaissant cette tension, on vide le vase et on y introduit 20 cm³ d'eau bidistillée et 0,2 cm³ d'une solution d'acétylcholine à 25 %. La tension électrique qu'on mesure à ce moment n'est plus la même qu'avec le tampon, puisque le pH est modifié par suite de l'hydrolyse spontanée de l'acétylcholine. En ramenant le pH à la valeur initiale 8 au moyen d'une solution de soude caustique 0,01 N, on parvient à rétablir l'état d'équilibre entre la tension trouvée avec le tampon et la tension produite dans la solution à examiner. A ce moment le galvanomètre indique 0, on met un chronomètre en marche et on ajoute un léger excès de soude caustique ($\pm 0,06$ cm³); on attend que le galvanomètre revienne à 0, on note le temps et la quantité de soude caustique ajoutée et on réajoute une faible quantité de soude caustique; après ± 2 minutes, lorsque le galvanomètre est à 0, on note à nouveau le temps et la quantité de soude caustique ajoutée. La détermination se poursuit ainsi pendant 15 à 20 minutes. Les quantités de soude caustique employées et le temps noté pendant l'hydrolyse spontanée de l'acétylcholine nous permettent de dresser une courbe.

La figure 2 nous montre une courbe qui permet de mettre en valeur la précision avec laquelle les différents points peuvent être déterminés.

Connaissant la quantité de soude caustique nécessaire pour l'essai à blanc, on introduit dans le vase 0,2 cm³ du sérum sanguin à examiner. On ajoute environ toutes

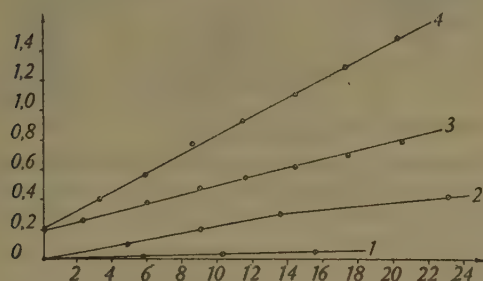


Fig. 2. Courbes d'hydrolyse de l'acétylcholine.

En abscisses: temps en minutes.

En ordonnées: cm³ NaOH N/100.

- 1 Hydrolyse spontanée de l'acétylcholine à 3 mg %.
- 2 Hydrolyse de l'acétylcholine à 3 mg % en présence de globules sanguins.
- 3 Hydrolyse spontanée de l'acétylcholine à 25 mg %.
- 4 Hydrolyse de l'acétylcholine à 25 mg % en présence de sérum sanguin.

les 2 à 3 minutes $\pm 0,14$ cm³ de soude caustique, on note le temps exact où le galvanomètre revient au 0 (pH 8). En retranchant la valeur trouvée pour l'hydrolyse de l'acétylcholine lors de l'essai à blanc, de la valeur obtenue en présence du sérum sanguin, on trouve d'une façon exacte et précise la valeur de la cholinestérase en appliquant le calcul de E. STEDMAN, E. STEDMAN et A.C. WHITE. La valeur de la cholinestérase est exprimée en cm³ de soude caustique N/200 nécessaires pour neutraliser l'acide acétique formé pendant 20 minutes par l'hydrolyse de l'acétylcholine en présence de 1 cm³ de sérum.

Ci-dessous nous donnons un exemple:

Protocole de l'expérience III (20 septembre 1945) (fig. 2):

Température 30° C; pH 8; mV = 407; titre NaOH: 0,0097 N.

Valeur de l'hydrolyse spontanée de l'acétylcholine exprimée en cm ³ NaOH correspondant à un temps déterminé		Valeur de l'hydrolyse de l'acétylcholine en présence du sérum sanguin exprimée en cm ³ NaOH correspondant à un temps déterminé	
cm ³ de NaOH	Temps	cm ³ de NaOH	Temps
0,19	= 0	0,40	= 3'20''
0,26	= 2'20''	0,56	= 5'55''
0,38	= 6'	0,77	= 8'35''
0,47	= 9'	0,92	= 11'25''
0,54	= 11'35''	1,10	= 14'25''
0,61	= 14'25''	1,28	= 17'15''
0,69	= 17'25''	1,47	= 20'10''
0,78	= 20'30''	1,60	= 22'40''

Pour l'hydrolyse spontanée de l'acétylcholine en 20 minutes nous trouvons la valeur de A = exprimée en cm³ NaOH. 0,02 N pour 1 cm³ de la solution de l'acétylcholine, de la façon suivante:

$$A = \frac{\text{cm}^3 \text{ NaOH} \cdot 20' \cdot \frac{0,0097 \cdot 5}{0,02}}{20'30'' \text{ (temps de la détermination)}}$$

$$A = \frac{0,59 \cdot 40 \cdot 0,485 \cdot 5}{41} = 1,395.$$

De même pour B = valeur de l'hydrolyse de l'acétylcholine en présence du sérum, nous trouvons:

$$B = \frac{1,20 \cdot 60 \cdot 0,485 \cdot 5}{58} = 3,725.$$

En retranchant la valeur A de B , nous trouvons:

$$3,725 - 1,395 = 2,33.$$

Quant on compare nos valeurs trouvées pour l'hydrolyse spontanée de l'acétylcholine avec celles trouvées par E. STEDMAN, E. STEDMAN et A.C. WHITE, on constate une sensible différence. Cette différence doit être imputée au fait que nous travaillons toujours en milieu légèrement alcalin, ce qui favorise l'hydrolyse de l'acétylcholine. En effet, nous introduisons toujours un léger excès de soude caustique et nous déterminons le temps nécessaire pour le retour au pH 8, tandis que les auteurs précités font la détermination en milieu acide et ne ramènent que toutes les 5 minutes la solution au pH 8. La méthode que nous avons adoptée rend la méthode potentiométrique beaucoup plus pratique. Elle n'influence en rien l'action de la cholinestérase du sang, puisque, suivant les données de D. GLICK, cette dernière n'est que très peu influencée par les variations du pH autour de la valeur optimale pour l'hydrolyse (pH 8) de l'acétylcholine.

Les déterminations de contrôle que nous avons effectuées en utilisant les deux méthodes, celle de E. STEDMAN, E. STEDMAN et A.C. WHITE et celle décrite par nous, montrent clairement que la valeur de la cholinestérase du sérum sanguin chez le chien est la même dans les deux cas.

Cholinestérase du sérum sanguin en milieu acide	Cholinestérase du sérum sanguin en milieu basique
cm ³ NaOH N/200	cm ³ NaOH N/200
1 ^o 1,453	1 ^o 1,37
2 ^o 1,19	2 ^o 1,25
3 ^o 1,74	3 ^o 1,67

Sensibilité de la méthode:

Nous avons fait plusieurs essais en double, soit essais à blanc, soit dosages de la cholinestérase du sérum sanguin et avons pu constater que les résultats ne diffèrent jamais de plus de 5%.

Valeurs de l'hydrolyse de l'acétylcholine exprimées en cm³ NaOH N/200

Solutions aqueuses d'acétylcholine (0,2 cm ³ à 25%)	1,32	1,33
	1,32	1,21
	1,46	1,091
	1,395	1,091

Valeurs de l'hydrolyse de l'acétylcholine exprimées en cm³ NaOH N/200

En présence de sérum sanguin (0,2 cm ³)	2,209	2,17
	2,33	2,2
	1,797	
	1,806	

Comme le galvanomètre accuse des déviations encore appréciables à des concentrations d'acétylcholine de 3 à 4 mg %, nous avons pu suivre aisément l'hydrolyse spontanée de l'acétylcholine à cette concentration en diluant la soude caustique à la concentration de N/500. Ceci nous a permis d'étendre la méthode au dosage de la cholinestérase des globules sanguins. En effet, B. MENDEL et H. RUDNEY¹, ainsi que B. MENDEL, D. MUNDELL et H. RUDNEY² ont pu mettre en évidence que l'activité de la cholinestérase des globules sanguins est maximale à la concentration de 3 mg % d'acétylcholine.

La figure 2 nous donne deux courbes:

1^o de l'hydrolyse spontanée de l'acétylcholine à cette faible concentration;

2^o de l'hydrolyse de l'acétylcholine en présence des globules sanguins (0,2 cm³).

Nous communiquerons dans un travail détaillé les résultats de nos observations concernant la cholinestérase du sérum sanguin, des globules sanguins et des tissus.

A. L. DELAUNOIS et H. CASIER

Institut J. F. Heymans de Pharmacodynamie de l'Université de Gand, le 15 janvier 1946.

Summary

A simple very sensitive and usefull method is described for the potentiometric micro-determination of the cholinesterase of blood serum, globules and tissues, using an ordinary potentiometer and an antimonium electrode. This method makes it possible to determine the cholinesterase in solutions of acetylcholine down to 3 mg %.

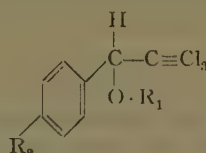
¹ B. MENDEL et H. RUDNEY, Biochem. J. 37, 59 (1943).

² B. MENDEL, D. MUNDELL et H. RUDNEY, Biochem. J. 37, 473 (1943).

Substanzen mit askarizider Wirkung

Natürliche Insektizide wurden schon verschiedentlich, zum Teil mit Erfolg, als Anthelmintika versucht¹⁻³. Es schien uns deshalb interessant, auch das DDT auf seine anthelmintischen Eigenschaften zu prüfen, insbesondere da dieser Stoff für den Warmblüter weitgehend ungiftig ist^{4,5}. Bei der Testierung der Substanz in 1^o/₁₀₀-Suspension in Bunge-Lösung⁶ an Schweineaskariden (*Ascaris lumbricoides*) nach LAMSON⁷ und Mitarbeiter oder am Regenwurm nach JENKINS⁸ oder STRAUB⁹ überlebten die Würmer aber eine Einwirkungszeit von 7 Stunden ohne irgendwelche Schädigung.

Nach diesem negativen Resultat wandten wir uns dem Stoff I zu, der unter dem DRP. 673246 als Insektizid eingeführt wurde. Bei der Prüfung stirbt der Regenwurm in einer Konzentration von 1:5000 nach 2—3 Minuten unter heftigsten Zuckungen. Ebenso wirksam erwies sich das Benzolderivat II und die Tolylderivat III. Auch an Askariden erwiesen sich die drei Verbindungen als gut wirksam.



I: R₁=H; R₂=Cl

II: R₁=H; R₂=H

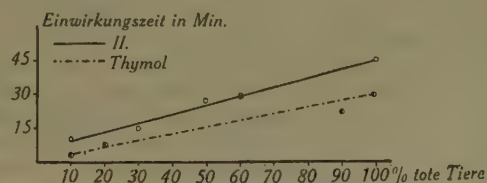
III: R₁=H; R₂=-CH₃

IV: R₁=-COCH₂CH₂CO₂H; R₂=Cl

V: R₁=-COCH₂CH₂CO₂H; R₂=H

VI: R₁=-COCH₂CH₂CO₂H; R₂=CH₃

Wie aus der untenstehenden graphischen Darstellung ersichtlich ist, erreicht die Wirkungsstärke der Substanz II an Askariden diejenige des Thymols. (Die Substanzen I und III geben mit sehr geringen Abweichungen die gleichen Kurven wie II.) Dabei ist noch zu beachten, daß die Wasserlöslichkeit von I, II und III viel geringer ist als die von Thymol, das somit besser zur Wirkung gelangen kann.



Zur Prüfung an Askariden verwendeten wir eine 1^o/₁₀₀-Suspension, die für Regenwürmer innerhalb einer halben Minute tödlich wirkt; in Übereinstimmung mit LAMSON¹⁰ konnten auch wir feststellen, daß Regen-

¹ M. ANGLADE, O. GAUDIN, R. ARCONY, Bl. des Sci. pharmacol. 39, 23 (1932).

² E. PERROT, Bl. des Sci. pharmacol. 39, 42 (1932).

³ A. JORES, H. WOLTER, Klin. Wschr. 18, 885 (1939).

⁴ P. LÄUGER, R. PULVER, C. MONTIGEL, Helv. physiol. acta 3, 405 (1945).

⁵ G. R. CAMERON, F. BURGESS, Brit. med. J. 1945, I, 865; Chem. Abstr. 39, 4682 (1945).

⁶ G. BUNGE, Z. physiol. Chemie 8, 51 (1883).

⁷ P. D. LAMSON, H. W. BRAUN, Amer. J. Hygiene 23, 85 (1936).

⁸ GL. L. JENKINS, L. LAVAN MANCHEY, J. Amer. Pharmaceut. Assoc. 25, 194 (1936).

⁹ W. STRAUB, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 48, 1 (1902).

¹⁰ P. D. LAMSON, C. B. WARD, Science 84, 293 (1936).

würmer gegen chemische Einflüsse bedeutend empfindlicher sind als Askariden, und deshalb zur Prüfung von Anthelmintika nur mit Vorbehalt zu verwenden sind. Am Regenwurm waren die kristallisierten Bernsteinsäurehalbester IV, V und VI, deren Diäthanolaminsalze leicht wasserlöslich sind, gut wirksam, während sie an Askariden die Stärke der freien Alkohole nicht erreichten. Die Verlängerung der Kette R_2 in Formel III bis zu C_6 hat den weitgehenden Verlust der anthelminthischen Eigenschaft zur Folge. Ob sich einer der optischen Antipoden der sekundären Alkohole in seiner Wirkung auszeichnet, konnten wir nicht untersuchen, da uns die Stoffe nur als Razemate zur Verfügung standen.

OTHMAR SCHINDLER

Laboratorium der Gaba AG., Basel, den 15. Januar 1946.

Summary

Some substances with toxic properties against *Ascaris lumbricoides* are described. Three of them are as effective as Thymol.

Eine Erweiterung

des Steiner-Minkowskischen Satzes für Polyeder

Es sei A ein Polyeder des n -dimensionalen euklidischen Raumes und K_r eine n -dimensionale Kugel vom Radius r , die im Raume beweglich sein soll. Die Lage der Kugel K_r sei durch die n kartesischen Koordinaten x_1, \dots, x_n ihres Mittelpunktes fixiert.

Es bezeichne nun $\varphi(AK_r)$ die EULERSCHE Charakteristik des Durchschnitts AK_r des Polyeders A mit der Kugel K_r . Für die leere Menge 0 ist wie üblich $\varphi(0) = 0$ zu setzen.

Wir betrachten nun das über alle Lagen der Kugel zu erstreckende (RIEMANNSCHE) Integral

$$J(A; r) = \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} \varphi(AK_r) dx_1, \dots, dx_n.$$

Man kann nun zeigen, daß $J(A; r)$ eine ganze rationale Funktion höchstens n -ten Grades von r ist, wenn das Polyeder A fest gelassen wird.

Wenn A ein konvexes Polyeder ist, so wird offenbar $\varphi(AK_r) = 1$ oder 0 sein, je nachdem der Durchschnitt AK_r nicht leer oder leer ausfällt. Wie man ohne weiteres einsieht, wird in diesem Fall der Wert des Integrals $J(A; r)$ identisch mit dem Volumen des äußeren Parallelkörpers von A im Abstand r . Die oben formulierte Behauptung deckt sich in diesem Spezialfall also mit dem bekannten STEINER-MINKOWSKISCHEN Satz, wonach das Volumen dieses Parallelkörpers eine ganze rationale Funktion n -ten Grades von r ist.

Unsere Integralaussage kann demnach als sinngemäße Erweiterung dieses Satzes auf beliebige Polyeder gedeutet werden.

H. HADWIGER

Mathematisches Seminar der Universität Bern, den 16. Januar 1946.

Summary

According to the known proposition from STEINER-MINKOWSKI, the volume of the outer parallel-solid of a convex polyeder of the n -dimensional space is a rational integral function at most from the n^{th} degree. The author gives an extension of this proposition to any polyeder.

Sur des œstrogènes dérivés du triphényléthylène

Le triphényléthylène (I ; $R = R' = R'' = H$) a été reconnu, depuis longtemps, comme œstrogène assez puissant¹, et de nombreux auteurs ont observé que des substitutions adéquates, effectuées sur sa molécule hydrocarbonée, peuvent exalter cette action. Ainsi, ROBSON, SCHÖNBERG et TADROS² ont signalé récemment que l' α -bromo- α -phényl- β , β -(p , p' -diéthoxyphényl)-éthylène (I ; $R = Br$, $R' = R'' = OC_2H_5$) est un œstrogène intéressant par la durée très prolongée de son action, quand il est administré par voie buccale. De même, plusieurs auteurs^{3, 4} ont enregistré l'activité notable de l' α -chlorotriphényléthylène (I ; $R = Cl$, $R' = R'' = H$). Ce dernier composé jouit, en outre, d'une action inhibitrice sur la croissance des tumeurs greffées⁵; il aurait même donné quelques résultats en thérapeutique du cancer mammaire⁶. La présente publication a pour but de rapporter brièvement quelques observations faites au cours de ces dernières années sur le comportement physiologique d'une série de dérivés du triphényléthylène, les uns déjà connus, les autres encore inédits.

Dans le tableau 1, se trouvent indiquées les activités œstrogènes de triaryléthylènes bromés ou non sur la double liaison. Le test utilisé a été celui d'ALLEN-DOISY, que nous pratiquions sur la souris castrée à laquelle la substance à essayer était injectée sous forme de solution huileuse saturée (huile d'olive) par voie sous-cutanée. La voie intrapéritonéale a également été utilisée, et ne nous a pas fourni des résultats sensiblement divergents de ceux obtenus par voie sous-cutanée. (Notons à ce sujet que, d'après les expériences de PINCUS et WERTHESEN⁷, on devait s'attendre à enregistrer des activités beaucoup plus grandes par voie intrapéritonéale que par voie sous-cutanée. Les décalages considérables observés par ces auteurs, doivent, vraisemblablement, dépendre des conditions de résorption et de métabolisme particulières à chaque substance donnée.) Les doses indiquées par nous sont celles nécessaires pour obtenir, dans tous les cas, une réaction positive.

L'examen du tableau 1 montre que:

1° l'introduction de substituants hydrocarbonés sur les noyaux aromatiques diminue l'activité œstrogène du triphényléthylène; cette diminution est d'autant plus forte que les radicaux introduits sont plus nombreux et plus volumineux;

2° l'activité des triaryléthylènes est au contraire exaltée par l'introduction d'un atome de brome en α . C'est notamment le cas de l' α -bromotriphényléthylène, corps intéressant par la durée prolongée et l'intensité de son action œstrogène. Diverses applications pratiques peuvent d'ailleurs être envisagées pour ce corps: c'est ainsi que nous étudions actuellement le mécanisme de sa distribution et de son métabolisme chez la souris, en utilisant un triphényléthylène bromé par du radio-brome.

Dans le tableau 2, se trouvent réunis les résultats obtenus avec une série de triarylacrylonitriles Ar,

¹ ROBSON et SCHÖNBERG, Nature **140**, 196 (1937).

² ROBSON, SCHÖNBERG et TADROS, Nature **150**, 22 (1942).

³ ROBSON, SCHÖNBERG et SAHIM, Nature **142**, 292 (1938).

⁴ EMMENS, J. Endocrinology **3**, 168 (1942).

⁵ HADDOY et alii, Proc. Roy. Soc. (B) **130**, 255 (1942).

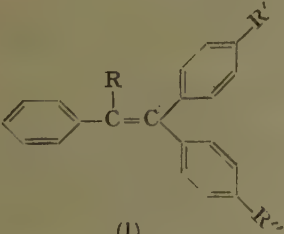
⁶ Sur notre demande, l' α -bromotriphényléthylène est actuellement essayé cliniquement par le Dr BERGER sur des cancers de la prostate.

⁷ PINCUS et WERTHESEN, Amer. J. Physiol. **103**, 631 (1933); Science (New-York) **84**, 45 (1936).

$Ar'C=C(CN)Ar'$ et d'acides triarylacryliques $Ar, Ar'C=C(CO_2H)Ar''$ qui en dérivent. On y voit que le remplacement du brome par une fonction nitrile, chez l' α -bromotriphényléthylène et ses homologues et dérivés de substitution, n'a pas une très grande influence sur le pouvoir œstrogène de ces corps. L'activité importante de l' α -phényl- β, β -dianisylacrylonitrile montre que la série des triarylacrylonitriles est digne d'une étude physiologique détaillée. Enfin, le fait que la saponification des nitriles œstrogènes conduit à des acides encore actifs est remarquable, car il suggère un rapprochement avec le domaine des acides doisynolique et déhydro-doisynoliques¹. Une étude des nitriles correspondant à ces derniers acides nous paraît de ce point de vue fort souhaitable. Pratiquement, les acides triarylacryliques œstrogènes présentent l'intérêt de fournir des sels

Tableau 1

Substances	Activités en mg
Triphényléthylène	0,1
α -Bromotriphényléthylène	<0,01
α -Bromo- α, β -diphényl- β -paratolyl-éthylène (I; R = Br, R' = H, R'' = CH ₃)	0,01
α -Bromo- α, β -diphényl- β -paraéthylphényl-éthylène (I; R = Br, R' = H, R'' = C ₂ H ₅)	0,1
α, β -Diphényl- β -métaxylyl-éthylène $\left(C_6H_5CH=C \begin{matrix} C_6H_5 \\ C_6H_2(CH_3)_2(2,4) \end{matrix} \right)$	1
α, β -Diphényl- β -paraéthylphényl-éthylène (I; R = R' = H, R'' = C ₂ H ₅)	1
α -Bromo- α, β -diphényl- β -paraterbutylphényl-éthylène (I; R = Br, R' = H, R'' = C(CH ₃) ₃)	1
α -Bromo- α, β -diphényl- β -xényléthylène (I; R = Br, R' = H, R'' = C ₆ H ₅)	0,1
α -Phényl- β -métatolyl- β -métaxylyl-éthylène $\left(C_6H_5CH=C \begin{matrix} C_6H_4-CH_3(3) \\ C_6H_2(CH_3)_2(2,4) \end{matrix} \right)$	>1



(1)

alcalins facilement solubles dans l'eau et de constituer un terme de passage entre les hydrocarbures cancérogènes et les substances œstrogènes hydrosolubles. Une étude ayant pour but d'explorer les possibilités d'utilisation éventuelle des nitriles œstrogènes comme inhibiteurs de tumeurs a été envisagée. En effet, MOHLER¹ a montré

Tableau 2

Substances	Activités en mg
α, β, β -Triphénylacrylonitrile (I; R = CN, R' = R'' = H)	0,1
Acide α, β, β -triphénylacrylique (I; R = CO ₂ H, R' = R'' = H)	5
α -Paratolyl- α, β -diphénylacrylonitrile (4)CH ₃ -C ₆ H ₄ -C(CN)=C(C ₆ H ₅) ₂	1
α, β -Diphényl- β -parachlorophénylacrylonitrile (I; R = CN, R' = Cl, R'' = H)	1
α -Métatolyl- α, β -diphénylacrylonitrile (3)CH ₃ -C ₆ H ₄ -C(CN)=C(C ₆ H ₅) ₂	1
α, β -Diphényl- β -(p)butylthiophénylacrylonitrile (I; R = CN; R' = SC ₄ H ₉ ; R'' = H)	forte activité à 10
Acide α, β -diphényl- β -anisylacrylique (I; R = CO ₂ H, R' = OCH ₃ , R'' = H)	5
α -Anisyl- β, β -diphénylacrylonitrile (4)CH ₃ O-C ₆ H ₄ -C(CN)=C(C ₆ H ₅) ₂	0,1
α -Phényl- β, β -dianisylacrylonitrile (I; R = CN, R' = R'' = OCH ₃)	0,01
Acide α -phényl- β, β -dianisylacrylique (I; R = CO ₂ H, R' = R'' = OCH ₃)	1

les analogies de propriétés de certains nitriles avec le sulfure de dichlorathyle (ypérite), substance qui avait été antérieurement reconnue comme inhibitrice de l'induction de tumeurs par le goudron chez la souris (BERENBLUM²). De telles recherches, ayant pour but de réunir en une même substance les qualités particulières au groupement -CN et celles des molécules œstrogènes en général, sont en cours.

A. LACASSAGNE, NG. PH. BUU-HOI,
Mlle L. CORRE, J. LECOCQ et R. ROYER

Laboratoire Pasteur de l'Institut du Radium, Paris,
le 17 janvier 1946.

Summary

A series of derivatives of triphenylethylene have been tested and some of them found to possess interesting oestrogenic properties; the relations between chemical constitution and oestrogenic activity have been discussed.

¹ MIESCHER, Helv. chim. acta 27, 1727 (1944).

² MOHLER, Protar 6, 110 (1941).
² BERENBLUM, J. Path. a. Bact. 32, 425 (1929).

Bücherbesprechungen - Comptes rendus des publications Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

The System of Mineralogy

of JAMES DWIGHT DANA and EDWARD SALISBURY DANA,
Yale University 1837–1892

Seventh Edition. Entirely rewritten and greatly enlarged by CHARLES PALACHE, HARRY BERMAN and CLIFFORD FRONDEL, Harvard University

Volume I: Elements, Sulfides, Sulfosalts, Oxides
(New York, J. Wiley & Sons, Inc., Chapman & Hall, Ltd., London 1944) (834 pp., illustr., Price \$ 10.—)

Die letzte Auflage dieses Buches, welches auch die «Bibel der Mineralogen» genannt wird, ist im Jahre 1892 erschienen, Nachträge dazu in den Jahren 1899, 1909 und 1915. Die vorliegende siebente Auflage stellt ein völlig neues Werk der Mineralogen PALACHE-BERMAN + FRONDEL der Harvard-Universität dar. In ihm sind alte und neue Mineralogie, als Lehre der Kristallstrukturen und der Kristallchemie, aufs glücklichste verschmolzen. Es handelt sich um eine Darstellung der Eigenschaften aller Mineralarten, also um eine «Spezielle Mineralogie». Der erste jetzt erschienene Band behandelt die Elemente, Sulfide, Sulfosalze und Oxyde (exklusive Quarz); der zweite soll die Halogenide, Karbonate, Sulfate, Borate, Phosphate, Arsenate usw. umfassen, während der dritte Quarz und den Silikaten gewidmet sein wird.

Die angewandte Klassifikation ist eine chemische in Klassen, Typen, eventuell Gruppen und Spezies. Es werden folgende acht Klassen unterschieden: 1. Elemente, 2. Sulfide (inkl. Selenide, Telluride), 3. Sulfosalze, 4. einfache Oxyde, 5. Oxyde, die U, Th und Zr enthalten, 6. Hydroxyde, 7. mehrfache Oxyde (Spinelle) und 8. mehrfache Oxyde, die Nb, Ta, Ti enthalten. — Die Einteilung in Typen geschieht der Formel entsprechend, bei Klasse 3 (Sulfosalzen) zum Beispiel: 1. $A_m B_n X_p$ — ($m+n > 4:3$), 2. $A_3 B X_2$ —, 3. $A_3 B X_4$ —, 4. $A_2 B X_3$ —, 5. $A B X_2$ — ($A:B \sim 1:1$), 6. $A_2 B_2 X_5$ — ($A:B \sim 1:1$), 7. $A_2 B_3 X_6$ — ($A+B \sim 5:6$), 8. $A B_2 X_4$ — ($A:B \sim 1:2$) und 9. $A B_4 X_7$ -Typus. Wenn die charakteristischen Eigenschaften einer Zahl von Mineralien eines Typus eine gemeinsame Beschreibung gestatten, bilden diese Mineralien eine Gruppe; Beispiel: Bleiglanz, Clausthalit, Alinit, Alabandit und Oldhamit bilden die Bleiglanzgruppe. Wichtig ist die Einführung der Mineralserie (von NIGGLI Mineralart genannt): «Minerals showing a continuous variation in their properties with change in composition are called *series*, and they are described here in the same way as species. In such instances, the natural mineralogical unit is the series, and an arbitrary segmentation does not give an adequate picture of any parts of the series. The plagioclases and the spinels are examples of series.» — Jede Spezies hat eine Klassifikationsnummer erhalten: die erste Ziffer bezeichnet die Klasse, die zweite den Typus, die letzte die Spezies und die dritte, wenn nötig, die Gruppe. Die spezielle Beschreibung führt folgendes an: 1. Klassifikationsnummer, 2. Name (englisch und in allen wichtigen übrigen Sprachen, mit historischen Anmerkungen) mit chemischer Formel, 3. kristallographische Daten (Kristallklasse, Achsenverhältnis, Achsenwinkel, alle beobachteten Kristallformen, wobei ausschließlich zweikreisige Positionswinkel und die Elemente für die gnomonische Projektion angegeben werden, da alle älteren Angaben hierauf umgerechnet worden sind; alle

Figuren sind neu gezeichnet worden; morphologische Daten mußten oft den neuen strukturellen Erkenntnissen angepaßt werden), 4. röntgenstrukturelle Daten, wie Raumgruppe, Gitterkonstanten, Zahl der Moleküle pro Zelle und röntgenographische Dichte, 5. Habitus, 6. Zwillingsbildungen, 7. physikalische; 8. optische Eigenschaften (die Daten für opake Mineralien — hauptsächlich aus dem Buche von SCHNEIDERHÖHN-RAMDOHR entnommen — sind neu mitaufgenommen worden), 9. Chemismus (Angabe der besten und charakteristischen Analysen), 10. Varietäten, 11. Vorkommen und Paragenese (neu gegenüber der letzten Auflage), 12. Veränderungen durch Verwitterung und dergleichen, 13. Angaben über künstliche Herstellung, 14. über Herkunft des Namens und 15. ausführliche und bis in die neueste Zeit reichende Literaturangaben, welche es jedem Forscher ermöglichen, sich in ein spezielles Problem rasch einzuarbeiten, wobei insbesondere die röntgenkristallographischen Arbeiten voll mitberücksichtigt worden sind.

Als physikalisch-chemisch orientierter Mineraloge und Kristallchemiker könnte man es vielleicht bedauern, daß die Lehre der *allgemeinen* Mineralogie nicht ausführlicher zur Sprache kommt (nur 47 Seiten, von denen der größte Teil der Kristallberechnung gewidmet ist); doch sieht der Referent hierin eine weise Beschränkung und keinen Mangel, gibt es doch heute eine Reihe ausgezeichnete Darstellungen dieser Materie. So ist der neue «Dana» ein hervorragendes Standardwerk auf dem Gebiete der speziellen Mineralogie und sein Erscheinen wird von allen, denen «der Kristall» am Herzen liegt, freudig begrüßt — dankbar, daß die drei Hauptautoren unter Mitwirkung mehrerer Fachgenossen (worüber das Vorwort orientiert) die große Mühe auf sich genommen haben, das weitschichtige Material zu sammeln, kritisch zu sichten, durch eigene Untersuchungen zu bereichern und neu geordnet zur Darstellung zu bringen.

W. NOWACKI

Wirklichkeit als Geheimnis und Auftrag

Die Exaktheit der Naturwissenschaften und die philosophische Erfahrung

VON THURE VON UEXKÜLL und ERNESTO GRASSI
(Verlag A. Francke AG., Bern 1945)

In der unter Mitwirkung von WILHELM SZILASI von ERNESTO GRASSI herausgegebenen Sammlung «Überlieferung und Auftrag» ist in der Reihe «Schriften» als erster Band dieses hübsche, geschmackvoll gebundene Büchlein: «Wirklichkeit als Geheimnis und Auftrag» erschienen. Das zentrale Thema der beiden darin enthaltenen Abhandlungen (Die sinnliche Welt und die Wirklichkeit der exakten Naturwissenschaft, von THURE VON UEXKÜLL — Das Reale als Leidenschaft und die Erfahrung der Philosophie, von ERNESTO GRASSI) ist dieses: die Wirklichkeit (VON UEXKÜLL nennt sie zwar die «Vorwirklichkeit») als das dem Menschen in seiner unverkürzten, das heißt nicht auf den Verstand und das zweckrationale Handeln reduzierten Existenz ursprünglich Begegnende aufzuzeigen und als legitimen

Gegenstand des Wissens nachzuweisen. GRASSI tut es auf dem mehr prinzipiellen Wege einer tiefgreifenden Analyse der philosophischen Erfahrung, deren Wesen in der geklärten «Leidenschaft» als «metaphysische Weise des Sich-Zeigens des Grundes» des erscheinenden Seienden besteht. VON UEXKÜLL erreicht dasselbe Ziel mittels einer Kritik des physikalischen Erkennens und des ihm zugeordneten Wirklichkeitsbegriffes. Die blendende, anschauliche Darstellungsgabe VON UEXKÜLLS sowohl wie seine terminologischen Eigenwilligkeiten und polemisch überspitzten Einseitigkeiten, die ihm das begrenzte Recht der physikalischen Erkenntnismethode verdecken, werden bei manchem naturwissenschaftlichen Leser von vornherein eine Abwehrhaltung erwecken, die ihn nun ihrerseits das legitime Anliegen der Verfasser, den unendlichen Qualitätenreichtum des Begegnenden auch der Forschung zugänglich zu machen und offenzuhalten, verkennen läßt. Daher wird man sich den wesentlichen Gehalt dieser beiden bedeutenden, obzwar nicht eigentlich «gelehrten» Arbeiten nur dann aneignen können, wenn man sich die Bereitschaft zum beunruhigenden Betroffenwerden durch Absehen von der negativen Kritik VON UEXKÜLLS an der exakten Naturwissenschaft bewahrt.

H. KUNZ

Waveform Analysis

By R. G. MANLEY B. Sc. (Hons. London)

(Chapman & Hall, Ltd., London 1945) (Preis 21 Schilling)

Das Werk behandelt auf zirka 270 Seiten Theorie und Praxis der harmonischen Analyse. Der Verfasser hat in den Forschungslaboratorien der Havilland Aircraft Company selbst viele Hunderte solcher Analysen ausgeführt. Er kennt also die besonders für den Ingenieur wichtigen, praktischen Verfahren aus eigener Erfahrung. Um den Leser in das weitläufige Gebiet einzuführen, werden in den ersten drei Kapiteln auf elementare Art die fundamentalen Begriffe über harmonische Schwingungen erläutert. Ferner werden, um besonders den Anfänger mit dem Gebiet etwas vertrauter zu machen, in vielen Beispielen aus einfachen Sinusschwingungen kompliziertere Schwingungen zusammengesetzt und diskutiert. In den folgenden Kapiteln IV und V werden dann anhand zahlreicher Aufgaben einfache Methoden der Analysiertechnik behandelt. Für Schwingungen mit zwei oder drei vorherrschenden Komponenten erweist sich nach den Erfahrungen des Verfassers die Enveloppenmethode als besonders empfehlenswert. In vielen Fällen gestattet diese Methode vorgegebene zusammengesetzte Schwingungen ohne großen Zeitaufwand in ihre Komponenten zu zerlegen. In den nachfolgenden Kapiteln wird die Zerlegung nach Fourier-Reihen eingehend erörtert. Kapitel VI gibt eine elementare Theorie der Fourier-Reihen mit Beispielen. Kapitel VII gibt die Rechenschemata zur sichern und raschen numerischen Durchrechnung der wichtigsten Fälle. In Kapitel VIII und IX werden Theorie und Handhabung der besonders im englischen Sprachgebiet gebräuchlichen Apparaturen für die harmonische Analyse erläutert und das Schlußkapitel befaßt sich mit der Analyse einfacher LISSAJOUSscher Figuren. Das vorliegende handliche Werk mit seinen zahlreichen Hilfstabellen und Formeln dürfte vor allem für Ingenieure und Techniker ein willkommenes Hilfsmittel sein.

E. WANNER

Advances in Protein Chemistry

Edited by M. L. ANSON and JOHN T. EDSALL

Vol. 1, 1944, 431 Seiten. (Academic Press, Inc., New York)

Die Zeit der gewichtigen, vielbändigen Handbücher ist vorüber. Das Tempo des Fortschrittes und die stetige Spezialisierung haben sie unmöglich gemacht. An ihre Stelle treten einmal die «Annuals», welche stichwortartig in knappen Übersichtsreferaten die Arbeiten des Jahres zusammentragen, und zweitens die Fortschrittsberichte einzelner Zweige der biologischen Wissenschaften. Wir kennen die «Advances in Enzymology» seit 1941, haben diejenige der Kolloidwissenschaft an dieser Stelle besprochen und sehen nun den ersten Band über Eiweißchemie vor uns. Von den Herausgebern ist ANSON bekanntgeworden aus seinen zahlreichen Arbeiten zusammen mit MIRSKY (vgl. Journal of General Physiology), während EDSALL, der aus dem Bostoner Forschungskreis von EDWIN J. COHN hervorgegangen ist, mehr physikalisch-chemische Probleme der Proteinchemie angegangen hat. Wie im Vorwort gesagt wird, soll für den Inhalt der einzelnen Bände eine gewisse thematische Auswahl richtunggebend sein; so finden sich im ersten Band vorwiegend Arbeiten über native Proteine, wie sie im Organismus als Komponenten komplexer biologischer Systeme auftreten. Es behandelt CHARGAFF (New York) die Lipoproteine als Teile der Zellstruktur, von Bakterien und Virus. SCHMITT (Cambridge, Mass.) beschreibt die gerüstbildenden Proteine in Nerven, Kollagen, Myosin und Fibrin. Von GREENSTEIN, dem Mitarbeiter am National Cancer Inst. (USA.), ist ein Beitrag über Nukleoproteine, der weit hineinreicht in Zytologie und Genetik. Durchwegs besteht in allen Abhandlungen das Bestreben, die heute erreichte Erkenntnis nicht als etwas Abschließendes darzustellen, wie dies allzu oft in Ergebnisarbeiten einer früheren Epoche geschehen ist. Es werden offen die vorläufigen Unzulänglichkeiten einzelner Methoden aufgezeigt, wie sie etwa entstehen durch die verschiedene Bewertung der Hydratation der Proteine; auch wird der Meinungsverschiedenheit über die chemische und biologische Auffassung von der Reinheit der Proteine nicht aus dem Wege gegangen. Obwohl die Ergebnisse überaus verfeinerter Meßmethoden, von der Röntgenstrukturanalyse bis zu der quantitativen Bestimmung der Antikörper, zur Sprache kommen, bleibt die Grundhaltung kritisch objektiv und verfällt nie in die selbstzufriedene Betrachtung des Erreichten. Es ist zu wünschen, daß späterhin sich auch europäische Mitarbeiter melden und damit den Rahmen der Themata universal gestalten. Dem zweiten Band (1945) der Bücherreihe, welcher der Rolle des Eiweißes in der Ernährung gewidmet ist, darf mit Interesse entgegengesehen werden.

CH. WUNDERLY

Principles of Physical Geology

By ARTHUR HOLMES

532 Seiten mit 95 Tafeln und 262 Textfiguren
(Thomas Nelson & Sons, Ltd., London 1944)

Die Erdoberfläche ist der Kampfplatz zwischen solaren und irdischen Kräften. Das Antlitz der Erde ist deshalb stetigen Veränderungen unterworfen. Während mehr als 2000 Jahrmillionen haben die Kräfte an der Gestaltung der Erde und besonders ihrer äußersten Schale gearbeitet, im Widerstreit beider ist das Antlitz unseres Planeten geformt worden und wird es stets

von neuem umgestaltet. Physikalische Geologie kann die Wissenschaft genannt werden, die diesen Kräften nachspürt und die unablässigen, durch sie hervorgerufenen Veränderungen zu registrieren und zu erklären versucht. Prof. HOLMES, Inhaber des Lehrstuhles für Geologie und Mineralogie an der Universität von Edinburgh, hat sich schon seit Jahren mit einigen einschlägigen Problemen befaßt — 1930 trug er als Austauschprofessor in Basel über die geologischen Auswirkungen des radioaktiven Zerfalls vor. Das Buch ist deshalb nicht lediglich eine geschickte Zusammenstellung der einschlägigen Literatur. Besonders in den Kapiteln, die schwierige Probleme behandeln, spricht der eingeweihte und kritisch eingestellte Forscher zu uns.

Das Buch zerfällt in drei Teile. Im ersten einleitenden Abschnitt gibt der Verfasser eine gedrängte Übersicht über die Form und das Oberflächenrelief der Erde, über die Prozesse, die an der Oberflächengestaltung beteiligt sind, über das Material, das die äußere Erdkruste zusammensetzt, die Architektur der festen Kruste und über die zeitliche Aufeinanderfolge der Gesteins- und Gebirgsbildung.

Der zweite Teil ist den externen Prozessen und ihren Auswirkungen gewidmet. Hier finden sich Kapitel über Gesteinsverwitterung und Bodenbildung, Grundwasser und Quellen, Talbildung, die Wirkungen der Gletscher und die Eiszeiten, die Wirkungen des Windes und Wüstenlandschaften, die Wirkungen des Meeres und Küstenlandschaften, das Leben als Gesteins- und Brennstoffbildner (Kohle und Petroleum).

Im dritten Teil werden die internen Prozesse und ihre Auswirkungen behandelt: die Erdbeben, die Gebirgsbildung, die Entstehung der Tafelländer und Rifftäler, die vulkanische Tätigkeit und die Kontinentalverschiebungen. Daß besonders in diesem Teil, der von Prozessen handelt, die sich in der Tiefe der Erdkruste abspielen und deshalb der Beobachtung nicht direkt zugänglich sind, die geophysikalischen Untersuchungsergebnisse und Hypothesen besondere Berücksichtigung und kritische Würdigung erfahren, wird uns nicht wundern, denn HOLMES war ursprünglich Physiker, bevor er zur Geologie übergegangen ist.

Am Schluß der verschiedenen Kapitel aller drei Teile findet sich jeweils ein Hinweis auf die wichtigste Literatur. Mit Ausnahme von zwei ins Englische übertragenen Büchern werden nur angloamerikanische Originalarbeiten zitiert.

Ein außerordentlich reichhaltiges und mit großem Verständnis ausgesuchtes und zusammengestelltes Bildermaterial ergänzt den klargestriebenen Text. Besonders hervorgehoben seien die vielen instruktiven Bildertafeln, die aus der fast unerschöpflichen Sammlung von Photographien der englischen geologischen Landesanstalt stammen und die schönen Landschaftsbilder aus unseren Alpen, die der große Mineralienliebhaber, Kenner und Sammler ASHCROFT beigezeichnet hat. Druck, Papier und die Reproduktion der graphischen Beilagen sind vorzüglich, wie man es von englischen Büchern her gewohnt ist.

M. REINHARD

Informationen - Informations - Informazioni - Notes

Experientia vor (400) Jahren

Ein berühmter Brief aus der Geschichte der Biologie

Im Jahre 1543 war in Basel die «Fabrica» des 28-jährigen ANDREAS VESAL (1514–1564) erschienen. Inhalt und Sprache dieses Werkes waren von so unerhörter Kühnheit, daß sie die Ärzte jener Zeit vor die Entscheidung stellten, ob sie sich zu GALEN oder zu der neuen Anatomie VESALS bekennen wollten. Es bildeten sich denn auch sogleich zwei Parteien. Zu denjenigen, die sich um VESAL scharten, gehörten in Deutschland und in der Schweiz namentlich die Botaniker, das heißt diejenigen Ärzte, die sich durch das Studium der Werke eines ARISTOTELES und eines HIPPOKRATES dazu getrieben fühlten, die darin mitgeteilten Beobachtungen in der Natur selbst nachzuprüfen. Dieser Gruppe schloß sich auch GESSNER in Zürich an. Zwar hatte er sich noch am 1. Juni 1541, wie MORITZ ROTH in seiner Vesal-Biographie berichtet, als Anhänger der Lehre GALENS erklärt, aber die bald darauf erschienene «Fabrica» machte ihn zum Bewunderer der «äußerst eleganten» Abbildungen, ohne die VESALS Werk nicht zu denken ist, und damit auch des jungen Mannes selber.

Zum gegnerischen Lager schlugen sich vor allem die sogenannten «Philologenärzte», wie JANUS CORNARIUS (JOHANN HAGENBUT, der bekannteste unter ihnen), die sich mit der möglichst einwandfreien Neuausgabe und Kommentierung der alten Schriftsteller begnügten. Wieder andere Fachgenossen scheuten sich nicht, die Werke VESALS (vor allem auch die «Epitome») zu plündern und von den Tafeln neue Schnitte und Stiche herzustellen, obschon VESAL in uneigennütziger Weise die Stöcke seiner Abbildungen zur weiteren Benützung an-

geboten hatte. Zu dieser Kategorie ist der Engländer THOMAS GEMINUS zu rechnen, der die «Epitome» als Vorlage für seinen Grundriß der Anatomie benützte. Eine vierte Gruppe, die selbständigen Anatomen, vereinigte eigene Forschungsergebnisse, in denen sie über GALEN hinausgekommen waren, in geschickter, oft aber betrügerischer Weise mit den von VESAL übernommenen Befunden (ESTIENNE und DE LA RIVIERE in Paris), oder die ihr angehörenden Ärzte ließen sich vom jungen Flamländer zu unvoreingenommenen, an die «Fabrica» anschließenden Studien anregen (so besonders GIAMBATTISTA CANANO, der um die Erforschung der Venenklappen verdiente Kollege VESALS in Ferrara).

Alle diese Reaktionen verfolgte Vesal mit Wachsamkeit. Am kaiserlichen Hof, dem er als Leibarzt des Kaisers seit 1544 angehörte, bot sich ihm Gelegenheit, mit vielen Medizinern zusammenzukommen. KARL V., sein hoher Gebieter, war bekanntlich als oberster Kriegsherr fast stets auf Reisen und wurde dabei unaufhörlich von der «Gicht» geplagt, so daß er VESAL dauernd an seiner Seite wünschte. Am Reichstag von Regensburg fand der vielbeschäftigte Arzt endlich Muße, sich über das Schicksal seiner «Fabrica» zu äußern. Am meisten interessierte ihn die Einstellung seines Pariser Lehrers JAKOB SYLVIVS zu seinem neuen Werk. Auf eine briefliche Anfrage VESALS hin hatte sich dieser weiterhin voll und ganz zu GALEN bekannt. Darauf galt es zu antworten. Den äußeren Anlaß dazu boten ihm die Briefe seines älteren Freundes JOACHIM ROELANTS, des Stadtarztes von Mecheln, der ihn wegen der Verwendung der «Chinawurzel» um Rat gefragt hatte und dabei gleichzeitig zu wissen wünschte, wie VESAL gegenüber SYLVIVS seine Anatomie verteidigt habe.

Diese beiden voneinander ganz verschiedenen Fragen beantwortete VESAL in seiner «*Epistola, rationem modumque propinandi radicis Chynae decocti... pertractans*» (datiert von Regensburg, «*tertio Idus Augusti 1546*»). Der Brief wurde in Abschriften rasch verbreitet und schließlich von VESALS Bruder FRANCISCUS (der in Ferrara lebte) nach Basel geschickt, wo er noch in demselben Jahr im Druck erschien. Die etwa 200 Seiten starke Schrift enthält das bekannte, von STEPHAN VON KALKAR (dem Schüler TIZIANS, der die Tafeln zur «*Fabrica*» gezeichnet hatte) verfertigte Bildnis des Verfassers, das schon «*Fabrica*» und «*Epitome*» geziert hatte und als authentisches Porträt von großem Wert ist. In diesem Brief sind alle die eben skizzierten Reaktionen auf das revolutionäre Werk VESALS dargelegt.

Das Schreiben ist von demselben jugendlichen Geist erfüllt, der auch das Erstlingswerk VESALS kennzeichnet. Sein Inhalt gestattet tiefe Einblicke in die Persönlichkeit des großen Anatomen, auch von der jungen Familie des belgischen Forschers erfährt man einiges. Nachdem er sich auf den ersten 40 Seiten über den Wert der Chinawurzel kritisch geäußert und der medizinischen Verwendung der einheimischen Arzneipflanzen das Wort geredet hat, kommt VESAL auf die zweite, ungleich wichtigere Frage zu sprechen: die Aufnahme seiner «*Fabrica*». Den Hauptteil des Briefes, dessen Übersetzung sich wohl lohnen würde, bilden die gegen GALEN vorgebrachten Argumente. Schlag auf Schlag werden die unerschütterlich scheinenden Grundpfeiler der GALENSCHEN Anatomie zum Umstürzen gebracht. Obgleich VESAL den Brief in einem Zustand höchster Erregung abgefaßt haben muß, läßt er es bei seinen Beweisen nicht an einer streng logischen Gliederung fehlen. Zunächst erwidert er die Vorwürfe seines Lehrers SYLVIVS. Dann bringt er zahlreiche Belege dafür, daß die Anatomie GALENS nicht menschliche, sondern tierische, hauptsächlich an Affen gewonnene Anatomie gewesen war. Er weist die Irrtümer GALENS sowohl in dessen Äußerungen über den Bau wie über die Funktionen der einzelnen Teile des menschlichen Körpers nach. Dadurch, daß sich VESAL in seinen Erwidierungen an ein bestimmtes Schema hält — es werden die Angaben GALENS über Skelett, Muskeln, Venen, Arterien, Nervenbahnen, Peritoneum und Thoraxteile einer Kritik unterzogen — wirkt der Brief etwas monoton. So sehr VESAL seine Pariser Lehrer verehrt, so sehr betont er, daß er ohne ihre Hilfe zu seiner menschlichen Anatomie gelangt sei. Denn GÜNTHER VON ANDERNACH (der zweite der damaligen Professoren in Paris) habe er nur beim Essen mit dem Messer umgehen sehen. Wenn VESAL zunächst fast verwundert zu sein scheint über die Aufnahme, die sein «jugendlicher Versuch» gefunden hatte, so geht er anderseits mit den Plagiatoren und Plünderern seines Werkes scharf ins Gericht. Aus jedem seiner Sätze tritt dem Leser der berechtigte Stolz eines Mannes entgegen, der weiß, was ihm die Welt verdankt. Der Brief über die «Chinawurzel» sollte noch einmal den hohen Geist des von heiligem Eifer erfüllten Anatomen in voller Helligkeit erstrahlen lassen. Dies ist die geschichtliche Bedeutung des dem Inhalt nach wenig bekannten Schreibens VESALS aus dem Jahre 1546.

H. BUSS

Thomas Hunt Morgan

Die biologischen Wissenschaften haben einen der erfolgreichsten Gelehrten des Jahrhunderts verloren. Es starb am 4. Dezember 1945 im Alter von 79 Jahren in Pasadena, Kalifornien, der amerikanische Zoologe und

Genetiker T. H. MORGAN. Sein Lebenswerk ist von einer erstaunlichen Vielseitigkeit.

Bevor sich MORGAN um das Jahr 1910 der *Drosophila*-forschung und damit der Vererbungswissenschaft zuwandte, arbeitete er als *Entwicklungsphysiologe*. Ein junger Mann noch, stand er um die Jahrhundertwende bereits in der vordersten Front dieser Wissenschaft. Begeistert und geleitet wurde er durch die Pionierarbeit jener großen Generation, zu der W. ROUX, H. DRIESCH, C. HERBST, E. B. WILSON und TH. BOVERI gehören. MORGAN experimentierte mit Seeigeln, Würmern, Coelenteraten, Mollusken, Arthropoden und Amphibien und lernte so die verschiedensten Entwicklungssysteme kennen. Im besonderen haben ihn die Phänomene der Regeneration und embryonalen Regulation, der Befruchtung und Geschlechtsdifferenzierung beschäftigt. Neben zahlreichen Spezialarbeiten bezeugen einige Monographien sein breites Interesse und sein ungewöhnliches didaktisches Geschick (The development of the frog's egg (1897); Regeneration (1901); Evolution and adaption (1903); Experimental Zoology (1907); Heredity and sex (1914). Später folgten dann die großen Darstellungen des Genetikers: The physical basis of heredity (1919); The genetics of *Drosophila* (1925); The theory of the gene (1926); Embryology and genetics (1934).

Der Übergang von der Entwicklungsphysiologie zur Genetik wurde vollzogen, als MORGAN die kleine Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* in Zucht nahm und die einzigartige Eignung dieses Tieres für die Erbforschung erkannte. Mit höchster Bewunderung stellen wir heute fest, welch gewaltige Arbeit im Laufe eines Jahrzehnts (1910–20) im MORGANSCHEN Institut an der *Columbia University* in New York geleistet wurde. Große Entdeckungen folgten sich Schlag auf Schlag. Das Phänomen der Genkoppelung war erklärt, als es gelang, bestimmte Gengruppen bestimmten Chromosomenindividuen zuzuordnen. Von größter Tragweite war die weitere Erkenntnis, daß für je zwei gekoppelte Gene ein bestimmter «Austauschwert» existiert, der die Wahrscheinlichkeit für das Durchbrechen ihrer gegenseitigen Bindung an das Trägerchromosom angibt. Sodann folgte die geniale Konzeption, wonach diesen Austauschwerten die Bedeutung von Maßzahlen für die räumlichen Abstände der im Chromosomenfaden linear angeordneten Gene zukommt.

Die Entstehung, Erweiterung und experimentelle Verifizierung dieser «*Gen-Lokalisationstheorie*» ist das Werk eines von MORGAN geführten «Teams», in dem A. H. STURTEVANT, C. B. BRIDGES und H. J. MULLER mitwirkten. Jeder von ihnen verfügte in seiner Art über eine weit überdurchschnittliche Forscherbegabung. Der große Meister hatte offenbar ein ungewöhnliches Geschick in der Auswahl seiner Schüler und späteren Mitarbeiter.

Das New-Yorker Institut und später die biologischen Laboratorien am *California Institute of Technology*, deren Direktion MORGAN im Jahre 1928 übernahm, wurden erste Zentren der modernen Erbforschung. Biologen aus aller Welt stellten sich ein. In zuvorkommender Weise wurden sie aufgenommen und geschult. So kam es, daß die *Drosophila*-forscher aller Länder noch heute eine große Gemeinschaft bilden, in der der MORGANSCHEN Geist der liberalen und offenen Zusammenarbeit weiterlebt. Eine eigene «Hauszeitung» der «*Drosophila* Information Service» ersetzt den persönlichen Kontakt. Hier werden regelmäßig, neben privaten Nachrichten, neue Mutationen gemeldet, Listen der in jedem Institut zur freien Verfügung stehenden Rassen und Stämme

aufgeführt und zahlreiche Laboratoriumserfahrungen zum Nutzen aller bekanntgegeben.

Die Bedeutung von THOMAS HUNT MORGAN wurde im Jahre 1933 nach der Verleihung des medizinischen Nobelpreises weiteren Kreisen bewußt. In besonderer Dankbarkeit und Verehrung aber gedenken seiner heute all seine direkten und indirekten Schüler.

ERNST HADORN

Neue *Pithecanthropus*-Funde von Java

Durch die systematische Forschung von G. H. R. VON KOENIGSWALD im Gebiete von Sangiran (nördlich von Surakarta-Solo) ist es gelungen, einige neue *Pithecanthropus*-Funde zu sichern. Es handelt sich dabei ausschließlich um Oberflächenfunde, gesammelt durch die Eingeborenen, welche, durch Prämien angefeuert, eine überaus ergiebige Sammeltätigkeit entfalten. Die Originalstücke, die während der Kriegsjahre 1943–45 in der Obhut des Unterzeichneten waren, liegen heute wohlverwahrt in den Sammlungen des geologischen Museums in Bandung, Java. Leider haben die Japaner im Jahre 1942 einen Schädel des *Homo soloensis* dem japanischen Kaiser nach Tokio geschickt. Alle *Pithecanthropus*-Funde konnten aber vor den Zugriffen der Japaner gesichert werden. Diese neuen Funde wurden 1940 von VON KOENIGSWALD publiziert. Diese Arbeit kam aber leider der politischen Umstände wegen nicht zur Verteilung, und erst jetzt ist es geglückt, ein Exemplar in die Schweiz zu bringen. In der Arbeit werden die folgenden Funde besprochen:

Pithecanthropus II: Er stellt einen nahezu vollständigen Gehirnschädel mit den Kiefergelenken dar. Die Kapazität beträgt nach VON KOENIGSWALD etwa 750 cm³, nach WEIDENREICH mit Hilfe eines ergänzten endokranialen Ausgusses aber 835 cm³. Der Schädel wurde Anfang August 1937 gefunden.

Pithecanthropus III: Dieses Schädelfragment besteht aus dem fast völlig erhaltenen rechten und etwas mehr als dem oberen Drittel des linken Parietale und einem Teil der Oberschuppe. Alle Nähte sind offen. Der Schädel stammt somit von einem jugendlichen Individuum. Das Fragment wurde im Juli 1938 gefunden und stammt vermutlich aus einem etwas höheren Niveau als Schädel II.

Pithecanthropus B: Das Unterkieferfragment besteht aus dem rechten Kieferkörper und besitzt eine Länge von 86,5 mm. Der aufsteigende Ast ist abgebrochen. Am Vorderrand geht die Bruchlinie durch das Septum alveolare zwischen dem ersten und zweiten Incisivus. An Zähnen sind die drei Molaren und der letzte Prämolare erhalten, von den übrigen nur die Alveolen. Das Kieferfragment wurde in der zweiten Hälfte 1936 gefunden. Der genaue Fundort ist nicht bekannt, doch ist der Fund sehr wahrscheinlich unterpleistozän.

Soweit die von VON KOENIGSWALD 1940 publizierten Funde.

Pithecanthropus IV: 1939 fanden sich die Reste eines vierten *Pithecanthropus*, bestehend aus einem Oberkiefer und der hinteren Hälfte einer Schädelkalotte mit dem Hinterhauptsloch. Es sind alle Zähne erhalten, außer den Schneidezähnen. Die Funde sind von F. WEIDENREICH 1943 publiziert worden.

Wegen der Beschreibung und der Gegenüberstellung der neuen *Pithecanthropus*-Funde zu den alten DUBOISschen Funden und zum *Sinanthropus pekinensis* muß auf diese beiden Publikationen verwiesen werden.

Die Altersfrage ist abgeklärt. Die Funde B und das Kind von Modjokerto stammen aus unterpleistozänen

Schichten mit Djetisfauna, die übrigen Funde aus mittelpleistozänen Schichten mit Trinilfauna. Gleichzeitig mit dem *Pithecanthropus* lebte nach VON KOENIGSWALD auf Java ein *Homo sapiens*, dem er die rezent aussehenden Femora, den rezenten Prämolare Dubois und die mittelpleistozänen Faustkeile von Patjitan (Südküste von Java) vom Typus des Chelléo-Acheuléen zuspricht.

Ferner liegen im geologischen Museum in Bandung noch weitere unveröffentlichte Funde: Zähne und der Unterkieferrest eines neuen Hominiden von großen Ausmaßen: *Meganthropus palaeojavanicus* von Koenigswald. Wir wollen hoffen, daß sich die politischen Verhältnisse auf Java sehr bald klären werden, so daß es VON KOENIGSWALD möglich sein wird, auch die neuesten Funde aus dem javanischen Pleistozän bekanntzugeben.

W. A. MOHLER, Bandung

REGENERATIONES

Wiedererwachen des wissenschaftlichen Lebens in Ungarn

Das befreite Ungarn versucht mit aller Kraft, seinen ihm gebührenden Platz im Kreise der Kulturvölker wieder einzunehmen: nicht zwar wie in der Zeit der Türkenskriege als Schutzwall des Westens, sondern als Brücke zwischen östlicher und westlicher Kultur. ZOLTÁN VAS, der Bürgermeister von Budapest, ermutigte bereits im vergangenen Sommer die Wissenschaftler des Landes durch die Ausschreibung von vier großen Preisen für besondere Forschungsarbeiten.

Das wichtigste Ereignis auf dem Gebiete der Naturwissenschaften ist jedoch die Gründung der Ungarischen Akademie der Naturwissenschaften, welche unter der Leitung von ALBERT SZENTGYÖRGYI ihre Tätigkeit aufgenommen hat.

Das Ziel der neuen Akademie ist in erster Linie die Ermöglichung der naturwissenschaftlichen Forschungsarbeit, teils durch Beschaffung des hiezu nötigen Materials und der dringendsten Apparaturen, teils durch Anstellung notwendiger Hilfskräfte, technischer Assistenten usw., sowie durch die Beschaffung der notwendigsten Lebensmittel und des Heizmaterials für die Sicherung der Existenz der Forscher selbst.

Die monatlichen Zusammenkünfte der Akademiemitglieder bezwecken u. a., durch die Besprechung von Forschungsprojekten und Arbeitsplänen eine gewisse Organisation des wissenschaftlichen Lebens. Zu den 40 ordentlichen Mitgliedern kommen vorläufig als Auslandsmitglieder nur die im Ausland lebenden ungarischen Forscher HEVESY, LÁNCZOS, NEUMANN, POLÓNYI, RIESZ, TOMCSIK, VERZÁR und ZECHMEISTER. Organisator der wirtschaftlichen Organisation der Akademie, welche den wissenschaftlichen Mitgliedern beigeordnet ist, ist Herr STEPHAN RATH. Für die Publikation naturwissenschaftlicher Forschungsarbeiten dienen die «Hungarica Acta», die den fünf Grundwissenschaften nach gesondert erscheinen: «Hungarica Acta Mathematica, Physica, Chimica, Biologica und Physiologica». Die fünf verantwortlichen Redaktoren sind zugleich Mitglieder des Präsidiums: RIESZ, BAY, CSÜRÖS, WOLSKY und MANSFELD. Die Beiträge der «Hungarica Acta» können in irgendeiner der vier Kongresssprachen verfaßt sein und die in ungarischer Sprache eingesandten Arbeiten werden von der Schriftleitung ins Englische übertragen. Der Zeitschriftenaustausch mit dem Ausland wird intensiv angestrebt. Die Anschrift der neuen Akademie ist: Budapest Eszterházy ucca 9.

G. MANSFELD